



# Développement de nouvelles sondes per-opératoires positon pour guider la chirurgie des tumeurs solides

Nicolas Hudin

## ► To cite this version:

Nicolas Hudin. Développement de nouvelles sondes per-opératoires positon pour guider la chirurgie des tumeurs solides. Autre [cond-mat.other]. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT : 2013PA112207 . tel-00906756

**HAL Id: tel-00906756**

**<https://theses.hal.science/tel-00906756>**

Submitted on 20 Nov 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Université Paris Sud XI**

**École doctorale : Modélisation et Instrumentation en Physique, Energies,  
Géosciences et Environnement**

Thèse présentée par :

**Nicolas HUDIN**

En vue de l'obtention du grade de  
**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD XI**

Spécialité : Physique

# **Développement de nouvelles sondes per-opératoires positon pour guider la chirurgie des tumeurs solides**

soutenue publiquement le 3 octobre 2013 devant le jury composé de :

Jean Colin  
Rémi Barbier  
Fabian Zomer  
Khaldoun Kerrou  
Philippe Lanièce  
Laurent Ménard

Rapporteur  
Rapporteur  
Examineur  
Examineur  
Directeur de thèse  
Co-directeur de thèse



# Remerciements

J'ai souvent pensé au cours de ces trois années au moment où je rédigerai ces remerciements comme la véritable conclusion de cette petite aventure que fut la thèse. Je voudrais exprimer ma gratitude envers toutes les personnes qui m'ont accompagnées sur ce projet et dans la vie de tous les jours.

Tout d'abord je veux remercier Laurent Ménard pour m'avoir encadré, guidé et formé pendant ces trois ans. Tu m'as apporté le recul sur le projet, donné les coups de boost nécessaires et enseigné la rigueur indispensable pour mener à bien ce projet. J'ai pris conscience des qualités de méthode et d'organisation nécessaires pour devenir, au delà d'un bon scientifique, un bon professionnel et si il me reste beaucoup de progrès à faire en ces matières, une bonne partie de ce que j'ai acquis lors de ces trois ans, c'est à toi que je le dois.

Je voudrais également remercier Rémy Barbier et Jean Colin d'avoir accepté de rapporter mon travail et pour toutes les questions pertinentes qu'ils ont pu me poser. Je remercie également Khaldoun Kerrou et Fabian Zomer d'avoir accepté de participer à mon jury.

Ce projet est le fruit du travail de nombreuses personnes qui sont intervenues à différentes étapes. Je remercie tout d'abord Laurent Pinot qui a toujours été réactif pour les petites et grosses modifs à réaliser sur les cartes d'acquisition et Baptiste Janvier pour tous les petits coups de main en mécanique ou en électronique. Je remercie également Stéphane Callier et Ludovic Raux pour leur disponibilité qui nous ont permis de mettre en œuvre rapidement les cartes EASIROC.

Je tiens également à remercier Nicoletta Dinu pour son aide pour la caractérisation des SiPMs et pour toutes les discussions très intéressantes sur le fonctionnement et les performances des SiPMs que nous avons pu avoir. Je remercie également tous les autres membres du LAL que j'ai rencontré et avec qui j'ai pu collaborer : Taïbi Ait-Imando, Veronique Puill et Vincent Chaumat.

Pour nous avoir ouvert les portes de l'hôpital de la pitié salpêtrière, m'avoir permis d'assister à une chirurgie des tumeurs cérébrales et pour toutes les indications précieuses qu'ils nous ont donné pour la conception des sondes, je remercie également les médecins Rémi Guillevin et Laurent Capelle.

Enfin j'ai eu le plaisir de co-encadrer trois stagiaires dont l'aide fut précieuse pour le développement et la mise au point des sondes. Merci beaucoup à Niels Junius, Dorian Petit et Mohamed Chikhi.

J'ai choisi de réaliser une thèse d'imagerie médicale car j'aime beaucoup travailler et échanger avec des chercheurs d'autres disciplines. En ce sens, je pense que j'aurai eu bien du mal à trouver plus épanouissant que le laboratoire IMNC. Je remercie donc tout d'abord Yves Charon et Philippe Lanièce de m'y avoir accueilli et de se démené tous les jours pour



faire vivre au mieux ce laboratoire hors normes. Je remercie ensuite tous les membres du laboratoire avec qui j'ai partagé ces trois ans et demi, pour les discussions scientifiques ou non, les blablas autour d'un café en salle de vie, les barbecues etc...

J'ai une pensée également pour tous les doctorants passés et présents que j'ai côtoyé au cours de ces trois années et demi au labo. Merci Simon pour les discussions autour d'une bière et m'avoir fait partager cette passion, merci Estelle, Barbara et Mounir pour votre bonne humeur, vous n'êtes pas étrangers à mon envie de faire ma thèse à l'IMNC. Merci aux futurs docteurs du labo aussi : Vincent, Pauline, Yann, Fanny, Amandine et Sarah. Je vous souhaite bon courage pour la suite de votre thèse. Pour finir, "last but not least", un merci très spécial à la fine équipe du 129 étendu : Jacques-Antoine, Romain, Rémi et Didier. Merci pour les discussions existentielles sur la condition du doctorant qui permettent de relativiser sur nos petits malheurs, notre humour approximatif et les gueuletons gargantuesques à Fleur de mai. Notre petite équipe soudée fut un soutien précieux.

Comme il y a une vie en dehors du laboratoire, je remercie également tous les amis qui m'ont accompagnés pendant ces trois ans et m'ont permis de me changer les idées. Tout d'abord les colocs de Bourg la reine : Sylvain, Sibyl, Caroline et Céline mais aussi les amis, parisiens ou non : Julien, Tuan, Pauline, les copains du M2 d'imagerie médicale, le petit groupe d'ENSEArques étendu et la grande famille des brestois !

Pour finir, un grand merci à toute ma famille, à mes parents, toujours compatissants de mes malheurs même quand je ne le méritais pas, à mon frère, ma sœur et mes cousins parisiens, pour les goûters du week-end et les poulets rôtis du dimanche. Enfin, merci au duo terrible des petits Bulot de Palaiseau, Lulu et Jojo, toujours avides de science et de playmobils, et à tous les autres membres de ma grande famille !

# Table des matières

Remerciements	i
Introduction	1
<b>1 L'imagerie per-opératoire pour l'assistance à la chirurgie des tumeurs</b>	<b>5</b>
1.1 Le cancer et ses modalités de traitement . . . . .	5
1.1.1 La chimiothérapie . . . . .	7
1.1.2 La radiothérapie . . . . .	8
1.1.3 La chirurgie . . . . .	10
1.2 La chirurgie d'exérèse guidée par l'image . . . . .	12
1.2.1 L'imagerie par résonance magnétique (IRM) . . . . .	12
1.2.2 L'imagerie ultrasonore . . . . .	14
1.2.3 L'imagerie optique . . . . .	16
1.3 Les techniques de radioguidage per-opératoire . . . . .	19
1.3.1 Les radiotraceurs . . . . .	19
1.3.1.1 Les radiotraceurs particuliers . . . . .	21
1.3.1.2 Les radiotraceurs marqueurs de processus métabolique . . . . .	21
1.3.1.3 Les traceurs à base d'anticorps monoclonaux . . . . .	24
1.3.2 Les systèmes de détection per-opératoire . . . . .	24
1.3.2.1 Les critères de performance . . . . .	25
1.3.2.2 L'imagerie Tcherenkov . . . . .	26
1.3.2.3 Les détecteurs $\gamma$ per-opératoires . . . . .	27
1.3.2.3.1 Les compteurs de radioactivité gamma . . . . .	27
1.3.2.3.2 Les imageurs $\gamma$ . . . . .	33
1.3.2.4 Les détecteurs $\beta$ per-opératoires . . . . .	39
1.3.2.4.1 Interêt potentiel et contraintes associés à la détection $\beta$ pour la chirurgie radio-guidée . . . . .	39
1.3.2.4.2 Les sondes de comptage $\beta$ . . . . .	40
1.3.2.4.3 Les imageurs $\beta$ . . . . .	43

<b>2</b>	<b>Caractérisation de photomultiplicateurs silicium</b>	<b>49</b>
2.1	Les SiPMs en détails . . . . .	49
2.1.1	Principe de fonctionnement . . . . .	51
2.1.2	Les caractéristiques intrinsèques des SiPMs . . . . .	55
2.1.2.1	Le gain . . . . .	55
2.1.2.2	L'efficacité de détection . . . . .	56
2.1.2.3	La dynamique de réponse . . . . .	59
2.1.2.4	Le bruit d'obscurité . . . . .	60
2.1.2.5	Le bruit corrélé . . . . .	60
2.1.2.6	Le temps de recharge . . . . .	63
2.1.3	Les nouvelles architectures . . . . .	64
2.1.3.1	Les SiPMs digitaux . . . . .	64
2.1.3.2	Les SiPMs à localisation . . . . .	65
2.1.4	Les SiPMs pour la mesure de la lumière de scintillation . . . . .	65
2.2	Caractérisation des performances intrinsèques des SiPMs . . . . .	66
2.2.1	Le dispositif expérimental . . . . .	66
2.2.1.1	Le banc de mesure . . . . .	66
2.2.1.2	Le logiciel d'acquisition . . . . .	68
2.2.1.3	Les SiPMs étudiés . . . . .	69
2.2.2	Résultats . . . . .	71
2.2.2.1	Le gain . . . . .	71
2.2.2.2	L'efficacité de détection . . . . .	73
2.2.2.3	Le nombre moyen de cellules activées par avalanche primaire : la diaphonie optique et les afterpulses . . . . .	75
2.2.2.4	Le bruit d'obscurité et le seuil de détection . . . . .	77
2.2.2.5	Détection indirecte de positons : un compromis entre efficacité de détection et bruit d'obscurité . . . . .	79
2.2.3	Conclusion . . . . .	79
<b>3</b>	<b>Optimisation de la géométrie de détection des sondes per-opérateur</b>	<b>81</b>
3.1	Les nouvelles sondes per-opérateurs positon . . . . .	81
3.1.1	Motivation de l'approche instrumentale retenue . . . . .	81
3.1.2	Principe de détection des sondes per-opérateurs . . . . .	83
3.1.2.1	La sonde de comptage . . . . .	84
3.1.2.2	L'imageur miniaturisé . . . . .	86
3.2	Optimisation des systèmes de détection . . . . .	87
3.2.1	La sonde de comptage . . . . .	87

3.2.1.1	Modélisation analytique de la sensibilité beta . . . . .	88
3.2.1.2	Validation expérimentale du modèle . . . . .	89
3.2.1.3	Etude de l'influence des caractéristiques du SiPM sur la sensibilité . . . . .	90
3.2.1.4	Influence de la température . . . . .	92
3.2.1.5	Conclusion sur les choix instrumentaux retenus . . . . .	93
3.2.2	L'imageur miniaturisé . . . . .	93
3.2.2.1	La méthode de simulation . . . . .	93
3.2.2.1.1	La plateforme de simulation GATE . . . . .	93
3.2.2.1.2	Évaluation de la méthode de soustraction du bruit de fond gamma . . . . .	94
3.2.2.1.3	Optimisation de la réponse spatiale . . . . .	95
3.2.2.2	Validation expérimentale de la simulation . . . . .	100
3.2.2.3	L'efficacité de réjection $\gamma$ . . . . .	101
3.2.2.4	La discrimination des scintillateurs . . . . .	103
3.2.2.5	La résolution et la linéarité spatiale . . . . .	104
3.2.2.6	Conclusion sur la géométrie de l'imageur positon : un compromis entre performance et compacité . . . . .	107
3.2.3	Conclusion . . . . .	108
<b>4</b>	<b>Développement des systèmes de détection per-opérateur de positons</b>	<b>109</b>
4.1	L'imageur miniaturisé . . . . .	109
4.1.1	Les scintillateurs . . . . .	110
4.1.1.1	Choix des scintillateurs : nature et géométrie . . . . .	110
4.1.1.2	Le revêtement optique . . . . .	111
4.1.2	Le système de photodétection . . . . .	112
4.1.2.1	La matrice de SiPMs monolithique . . . . .	112
4.1.2.2	L'électronique d'acquisition . . . . .	113
4.1.2.2.1	Description et principe de fonctionnement . . . . .	113
4.1.2.2.2	Réglages et caractéristiques de l'électronique . . . . .	116
4.1.2.2.3	Gain, Linéarité et dynamique . . . . .	119
4.1.2.2.4	Transfert des données et temps mort associé . . . . .	120
4.1.2.3	Caractérisation du système de photodétection . . . . .	121
4.1.2.3.1	Uniformité de la réponse de la matrice . . . . .	121
4.1.2.3.2	Dépendance de la réponse en température . . . . .	124
4.1.3	Le système de traitement des données . . . . .	124
4.1.3.1	Fonctionnalité du logiciel d'acquisition . . . . .	124

4.1.3.2	Dispositif de correction de la dépendance en température . .	125
4.1.3.3	Reconstruction des informations spatiales et spectrales . . .	127
4.1.4	Optimisation des performances intrinsèques de l'imageur per-opérateur	128
4.1.4.1	La première configuration de l'imageur positon . . . . .	129
4.1.4.1.1	Influence de la nature du revêtement optique . . . . .	130
4.1.4.1.2	Optimisation de la tension d'alimentation . . . . .	130
4.1.4.1.3	Influence de la température . . . . .	133
4.1.4.1.4	Comparaison des méthodes de reconstruction . . . . .	134
4.1.4.2	La seconde configuration de l'imageur positon . . . . .	138
4.1.4.2.1	Discrimination des scintillateurs . . . . .	138
4.1.4.2.2	Performances spatiales . . . . .	141
4.1.4.3	Étude du bruit . . . . .	142
4.1.4.4	Bilan sur le développement de l'imageur positon per-opérateur	143
4.2	La sonde de comptage . . . . .	144
4.2.1	Conception de la tête de détection . . . . .	144
4.2.2	Le système de photodétection . . . . .	148
4.2.2.1	La réponse en gain . . . . .	148
4.2.2.2	Bruit d'obscurité et seuil de détection . . . . .	150
4.2.3	Caractérisation de la sonde de comptage positon . . . . .	151
4.2.3.1	Quantité de lumière collectée . . . . .	151
4.2.3.2	Optimisation de la tension d'alimentation . . . . .	152
4.2.3.3	Uniformité de réponse . . . . .	153
4.2.3.4	Bruit . . . . .	154
4.3	Conclusion générale . . . . .	155
<b>5</b>	<b>Évaluation des performances de détection des sondes positon</b>	<b>157</b>
5.1	Le protocole expérimental . . . . .	157
5.1.1	Estimation de la sensibilité $\beta$ . . . . .	157
5.1.2	Limite de détection . . . . .	159
5.1.3	Mesure de la résolution spatiale . . . . .	160
5.1.4	Influence du bruit de fond gamma et efficacité de la méthode de réjection	160
5.1.5	Capacité de détection de petits foyers tumoraux . . . . .	161
5.2	Les performances de détection . . . . .	162
5.2.1	Sensibilité $\beta$ et activité minimale détectable . . . . .	162
5.2.2	Résolution spatiale de l'imageur . . . . .	166
5.2.3	Efficacité de la réjection du bruit de fond $\gamma$ . . . . .	166
5.2.4	Détectabilité de petits foyers tumoraux . . . . .	170
5.2.5	Conclusion . . . . .	171

---

Conclusion générale et perspectives	173
A Modèle de sensibilité $\beta$	177
Bibliographie	179



# Introduction

Parce que le cancer est une maladie complexe qui peut prendre de nombreuses formes, il génère une recherche importante afin d'explorer de nouvelles voies de traitement ou d'affiner celles qui existent déjà. Le traitement peut être systémique avec l'injection de substances au patient qui vont perturber certains processus métaboliques surexprimés dans les cellules cancéreuses. Il peut également s'appuyer sur la destruction ciblée des tumeurs à l'aide de rayonnements ionisants. Toutefois, dans le cas des tumeurs solides, le traitement le plus courant est l'exérèse chirurgicale de la lésion. Pour les tumeurs primaires n'ayant pas libéré de métastases, celui-ci peut aboutir à la rémission complète de la maladie et dans les situations où le cancer est plus avancé, il permet de soulager les organes adjacents en supprimant l'effet de masse qui les compresse. La qualité d'une chirurgie est définie par l'ablation la plus complète possible des tissus tumoraux, afin de minimiser la probabilité de récurrence locale, tout en épargnant le plus possible les tissus sains adjacents, pour préserver la qualité de vie du patient après l'opération.

Pour réaliser un geste chirurgical le plus précis et le plus conservatif possible, il est donc crucial que le chirurgien connaisse parfaitement la position et les limites de la tumeur à extraire. Ces informations peuvent être obtenues à l'aide des examens d'imagerie diagnostique. Des modalités telles que l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) ou la TDM (Tomodensitométrie) apportent une information anatomique sur la tumeur et sa localisation. Cependant, ces techniques présentent l'inconvénient, dans un cadre chirurgical, d'être difficiles à corréler avec le contexte opératoire. De nombreuses techniques de détection per-opératoire ont donc été développées, exploitant presque toutes les modalités d'imagerie disponibles, dans le but d'offrir au chirurgien des moyens de contrôle de son geste opératoire. Parmi ces méthodes, les modalités radio-isotopiques s'appuient sur l'utilisation de traceurs radioactifs initialement développés pour l'imagerie diagnostique TEP (Tomographie par Emission de Positons) ou TEMP (Tomographie par Emission MonoPhotonique) et permettent d'observer directement les processus physiologiques et biochimiques à l'échelle cellulaire afin de discriminer plus efficacement les tissus sains des tissus cancéreux. Ces traceurs sont couplés à des détecteurs miniaturisés spécifiquement dédiés à une utilisation en bloc opératoire pour permettre aux chirurgiens d'explorer en temps réel le foyer opératoire, repérer les zones radio-marquées correspondant à des tissus tumoraux, et contrôler la présence de résidus à la fin de l'exérèse. Les sondes ayant fait l'objet des développements les plus poussés et d'une évaluation clinique dans un large spectre de pathologies cancéreuses sont basées sur la détection de radio-émetteurs  $\gamma$  de moyenne énergie. De part la longueur de pénétration de ces rayonnements dans les tissus, ces sondes peuvent détecter des lésions radio-marquées situées à plusieurs centimètres de la surface. Ils sont en contrepartie beaucoup plus sensibles à la fixation non-spécifique du radiotraceur en profondeur qui dégrade le rapport signal sur bruit du processus de détection. Théoriquement mieux adaptée à la définition précise des marges



de la résection tumorale, la détection  $\beta$  per-opératoire est longtemps restée sous-exploitée à la fois en raison du manque de traceurs et d'une instrumentation dédiée. L'explosion de la TEP et des radiotraceurs émetteurs de positon associés redonne aujourd'hui un nouveau souffle à cette modalité. Le faible parcours des positons dans les tissus offre en effet à la détection  $\beta$  une sensibilité très supérieure à celle de la détection  $\gamma$  pour les tissus superficiels et un meilleur rapport signal sur bruit dû à sa grande sélectivité spatiale. La détection  $\beta$  présente donc un fort intérêt potentiel pour l'aide à la chirurgie radioguidée et notamment le contrôle per-opératoire des berges de l'exérèse.

C'est dans ce contexte que le laboratoire IMNC a développé le premier prototype d'une sonde per-opératoire  $\beta$  appelée TRIOP (Tumor Resection IntraOperative Probe) destinée à réaliser le contrôle des berges de l'exérèse de tumeurs cérébrales. La validation biomédicale de cette sonde sur un modèle primate a permis de démontrer la faisabilité de la détection  $\beta$  per-opératoire, mais également de mettre en évidence certaines limites inhérentes à l'approche instrumentale retenue pour réaliser le détecteur. Mon projet de thèse s'inscrit dans la continuité de ces premiers travaux. Son objectif est de développer une nouvelle génération de détecteurs  $\beta$  per-opératoires, basée sur la technologie récemment développée des photomultiplicateurs silicium (SiPM pour Silicon Photo Multiplier). Parmi les nombreux détecteurs disponibles ou en cours de développement, les SiPMs sont en effet les photodétecteurs les plus susceptibles d'introduire une avancée instrumentale majeure pour la détection per-opératoire, à la fois en termes de performances et de compacité. La synthèse de mon travail de thèse à travers ce mémoire sera structurée en cinq parties.

Dans le premier chapitre, je présenterai le contexte médical général de la détection per-opératoire dans le cadre de la prise en charge thérapeutique du cancer. Je décrirai dans un premier temps les différentes techniques de détection per-opératoire non-isotopiques actuellement développées, puis je me focaliserai sur la détection radio-isotopique. L'état de l'art des modalités de détection  $\gamma$  et  $\beta$  sera présenté en insistant, à travers la description des applications cliniques, sur leur intérêt pour la chirurgie radio-guidée.

Le second chapitre est consacré à la présentation du fonctionnement, des caractéristiques de détection et des limites des SiPMs pour la détection de la lumière de scintillation. Je présenterai également les résultats d'une série de mesures de caractérisation menée sur une gamme de SiPMs afin d'évaluer leurs performances de détection en fonction de leurs géométries et de leurs paramètres de contrôle (tension d'alimentation et température).

Le troisième chapitre présente tout d'abord l'approche instrumentale retenue pour notre projet, qui s'appuie sur la conception de deux sondes per-opératoires positon aux propriétés complémentaires : un imageur de petit champ de vue et une sonde de comptage. L'optimisation de la géométrie de ces deux détecteurs, menée à partir d'une étude théorique (simulation Monte Carlo et modèle analytique) et des résultats de caractérisation des SiPMs obtenus précédemment, sera ensuite décrite et discutée.

Le chapitre 4 est centré sur la présentation de la mise en œuvre des deux prototypes de l'imageur et de la sonde de comptage. Les différentes étapes du développement seront détaillées composant par composant. Je terminerai ce chapitre par la caractérisation des

performances de détection intrinsèques des deux détecteurs.

Les performances globales des détecteurs  $\beta$  per-opératoire dans un contexte radioactif plus réaliste seront évaluées dans le cinquième chapitre. Cette étude préliminaire basée sur l'utilisation de fantômes radioactifs a notamment pour but de quantifier la sensibilité des dispositifs et de valider leur capacité de réjection du bruit de fond  $\gamma$  issu de la fixation non-spécifique du radiotraceur.

En conclusion, je dresserai un bilan des résultats obtenus en résumant les performances ainsi que les limites des deux prototypes de sonde per-opératoire développés. Enfin, je détaillerai les perspectives qui guideront les évolutions nécessaires des détecteurs pour les amener vers une utilisation en bloc opératoire.



# Chapitre 1

## L'imagerie per-opératoire pour l'assistance à la chirurgie des tumeurs

Le terme de cancer recouvre un nombre important de pathologies diverses ayant pour point commun la prolifération incontrôlée de cellules de l'organisme. Cette pathologie peut s'observer dans presque tous les organes. On estime la prévalence mondiale sur 5 ans à 585 cas pour 100000 personnes, toutes pathologies confondues [Globocan, 2008]. Connus depuis l'antiquité, la compréhension et le traitement du cancer ont évolué étroitement avec l'avancée des connaissances médicales, depuis les premières descriptions d'Hippocrate en 400 av.J.C. en passant par la découverte du système lymphatique au 17<sup>e</sup> siècle et l'invention du microscope et de la théorie cellulaire à la fin du 19<sup>e</sup>. Le cancer est aujourd'hui un moteur important de la recherche biomédicale et sa complexité impose de rassembler les compétences de nombreuses disciplines complémentaires (chirurgien, anatomopathologistes, radiologues, généticiens...). Sur le plan clinique, les enjeux de la cancérologie sont actuellement centrés sur un diagnostic de plus en plus précoce et sur un traitement individualisé, réactif et de moins en moins invasif. Dans ce contexte, les techniques d'imagerie médicale jouent aujourd'hui un rôle croissant dans le développement de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques. Ces techniques ne sont plus seulement utilisées pour dépister les tumeurs ou pour les diagnostiquer, mais aussi pour en déterminer le stade d'évolution et pour suivre leurs réponses aux différents traitements. L'imagerie intervient également pour guider avec précision les techniques interventionnelles chirurgicales, comme la biopsie diagnostique et l'exérèse thérapeutique, pour planifier les traitements en radiothérapie ou pour contrôler en temps réel la mise en œuvre de nouvelles thérapies (cryogénie, hyperthermie, hadronthérapie).

Dans ce premier chapitre, je commencerai par présenter brièvement les mécanismes d'apparition d'un cancer et ses principales méthodes de traitement. Je décrirai ensuite les techniques d'imagerie per-opératoire utilisées pour guider la chirurgie des tumeurs solides. Enfin, je me concentrerai sur les méthodes de contrôle per-opératoire basées sur l'utilisation de traceurs radioactifs en décrivant les techniques de détection associées et leurs principales applications cliniques.

### 1.1 Le cancer et ses modalités de traitement

L'apparition d'un cancer est due à la dégénérescence d'une première cellule souche qui acquiert au court du temps, suite à des mutations génétiques, six capacités résumées dans la

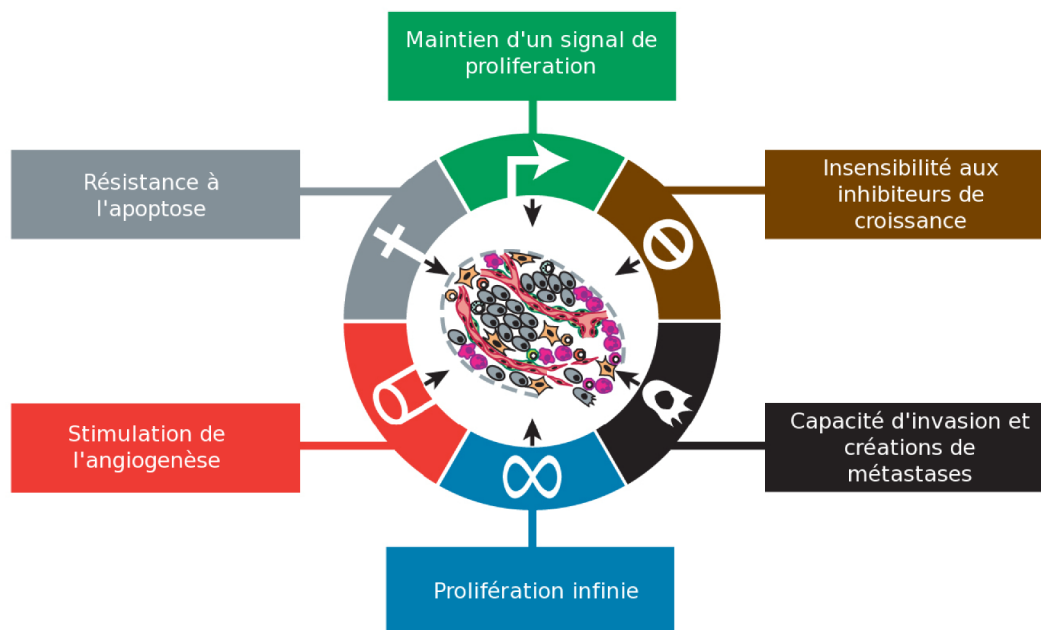


FIGURE 1.1 – Les six caractéristiques d'une cellule cancéreuse. [Hanahan and Weinberg, 2011]

figure 1.1. Ces caractéristiques sont acquises par la cellule lorsqu'elle subit des agressions susceptibles de briser ses brins d'ADN. La cellule possède des mécanismes de réparation qui assurent normalement la stabilité du génome, mais une déficience de ces mécanismes permet à la cellule d'accumuler des altérations de son ADN. On estime, dans le cas du cancer de la prostate, que l'acquisition du caractère cancéreux se fait par l'accumulation de 10 à 20 erreurs dans le code génétique de la cellule. Il existe trois grandes familles de gènes associés aux pathologies cancéreuses : les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeur et les gènes de réparation de l'ADN. L'altération ou la surexpression d'un oncogène confèrent un avantage de survie ou de prolifération à la cellule tumorale vis à vis des cellules saines. Cet avantage sélectif permet au gène muté de se propager et de s'imposer face au gène des cellules saines, via sa transmission de la cellule primitive aux cellules filles. Les erreurs génétiques vont s'accumuler de génération en génération jusqu'à l'acquisition de tout ou partie des caractères cancéreux. La cellule, devenue néoplasique, va alors se multiplier anarchiquement pour former une tumeur. Au fil de sa croissance, la tumeur est susceptible de franchir la membrane basale qui soutient le tissu épithélial. Des cellules cancéreuses, appelées métastases, vont alors circuler dans le système lymphatique et sanguin et se fixer à distance de la tumeur primitive pour donner des tumeurs secondaires.

Il existe aujourd'hui deux grands types de traitements des tumeurs malignes solides. **Les traitements locorégionaux** ciblent une zone précise de l'organisme pour éliminer les tumeurs primitives principales ou les métastases. Ce contrôle local de la maladie fait appel le plus souvent à la chirurgie et la radiothérapie. **Les traitements systémiques** sont complémentaires des traitements locorégionaux. Ils consistent à donner au patient un traitement médicamenteux systémique qui va couvrir tout l'organisme afin d'affaiblir les tumeurs principales (si celles-ci n'ont pas été traitées initialement) et éliminer les métastases circulantes et les foyers tumoraux trop petits ou trop complexes d'accès pour être traités de

manière locorégionale. Le traitement systémique a donc pour but le contrôle général de la maladie en limitant les risques de récidives et l'apparition de métastases. Ce contrôle s'appuie sur des traitements comme la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou l'immunothérapie.

Le choix de la méthode de traitement la plus adaptée est le résultat d'une concertation mobilisant plusieurs médecins spécialistes (chirurgiens, oncologues médicaux, radiothérapeutes, anatomopathologistes, radiologues). Il dépend de l'état d'avancement de la maladie, mais surtout du rapport bénéfice/risque pour le patient estimé par rapport à son état général, la nature du cancer (type histologique, nature de l'organe atteint, taille de la tumeur, extension aux organes voisins, atteinte ganglionnaire, nombre de métastases et leurs sites anatomiques) et la toxicité du traitement. Dans les situations sans espoir de rémission, le médecin peut également choisir d'avoir recours à un traitement dans un but palliatif afin que le patient vive le mieux possible ses derniers jours. L'ensemble des informations cliniques nécessaires à l'établissement d'une stratégie thérapeutique personnalisée est obtenu à l'aide d'analyses sanguines, d'échantillons de biopsie et d'examens d'imagerie. Les techniques d'imagerie dites « anatomiques », comme l'échographie (mode B, doppler, élastographie), l'imagerie X (radiographie, tomodensitométrie TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique anatomique (IRMa), permettent d'obtenir des informations sur la position précise de la tumeur, son volume, son aspect (tissulaire, liquidienne, nécrotique, inflammatoire) et sa vascularisation. Les techniques d'imagerie dites "fonctionnelles", comme l'imagerie radio-isotopique (scintigraphie, tomographie par émission monophotonique TEMP et par émission de positons TEP) et certaines modalités d'imagerie par résonance magnétique (IRM fonctionnelle, de diffusion et de perfusion, spectroscopie par résonance magnétique) apportent des informations physiologiques et métaboliques sur la tumeur, telles que des anomalies biochimiques. Ces deux types de modalités sont généralement utilisées de manière complémentaire.

Dans ce chapitre, nous nous focaliserons sur les trois grandes méthodes de traitement actuellement utilisées pour les tumeurs malignes solides : la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie. D'autres techniques de traitement locorégional basées sur l'échauffement (Laser [Vogl et al., 1999] et ultrasons focalisés [Kennedy et al., 2003]) ou la cryogénisation des tissus [Neeleman et al., 2000] sont également actuellement à l'étude, mais ne seront pas détaillées dans ce document.

### 1.1.1 La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à traiter le patient en lui injectant par voie systémique des molécules cytotoxiques qui vont empêcher la réplication de l'ADN lors du processus de mitose, dont le rythme est altéré chez les cellules cancéreuses qui se divisent plus fréquemment. Le principal problème de cette méthode est que ces substances s'attaquent également aux cellules saines qui connaissent une activité de mitose permanente (cellules de la moëlle osseuse). De nombreuses molécules sont aujourd'hui disponibles avec différents modes d'action (Carmustine, Cisplatine ou Témozolomide...) et peuvent être associées pour maximiser l'efficacité du traitement. Si la chimiothérapie est indiquée comme traitement neo-adjuvant dans le cas de cancer du sang (leucémie), elle n'est utilisée pour les tumeurs solides qu'en complément de la chirurgie et de la radiothérapie pour éliminer d'éventuels résidus tumoraux et les métastases circulantes. La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent également être utilisées de manière concomitante. En effet, certaines substances cytotoxiques ont un effet radiosensibilisant en bloquant les cellules dans la phase de leur cycle où elles

sont le plus sensibles aux radiations ionisantes [Benouaich-Amiel et al., 2005]. Les techniques de chimiothérapie sont généralement très fragilisantes pour l'organisme du patient. Leur effet est de plus très dépendant du type histologique de la tumeur. Au sein d'une même famille de tumeurs, comme les gliomes, certaines lésions sont très chimiosensibles (oligodendrogliome anaplasique) et d'autres beaucoup moins (astrocytome). La localisation et la taille de la tumeur ont également un impact sur l'efficacité du traitement. Dans les tumeurs volumineuses et mal irriguées, les cellules trop éloignées des vaisseaux peuvent ne pas recevoir la substance. Dans le cas des tumeurs cérébrales, la barrière hémato-encéphalique peut également filtrer les molécules thérapeutiques protégeant ainsi les cellules cancéreuses. Il est donc important pour les médecins d'évaluer rapidement et précocement la réponse tumorale à une chimiothérapie afin d'adapter le traitement si nécessaire. L'imagerie TEP est devenue la technique de référence pour ce suivi thérapeutique. Elle permet d'évaluer précisément l'évolution du métabolisme et du volume des tumeurs traitées et d'identifier les patients ne répondant pas à la chimiothérapie après seulement deux cycles [Maisonobe et al., 2013; Soussan et al., 2013]

En parallèle des molécules empêchant la mitose cellulaire, d'autres traitements médicamenteux se sont développés. L'hormonothérapie joue un rôle important dans le traitement des tumeurs endocrines ou celles du système reproducteur [Pronzato and Rondini, 2005]. Les anticorps monoclonaux ciblent certains marqueurs membranaires des cellules tumorales (HER2/neu pour le cancer du sein, CD20 pour les lymphomes, ou EGF et VEGF pour les cancers colorectaux) [Adams and Weiner, 2005]. Enfin, une grande variété d'approches est également actuellement expérimentée en thérapie génique (gène suicide, anti-angiogénèse, gène suppresseur de tumeurs p53) [Pulkkanen and Yla-Herttuala, 2005].

### 1.1.2 La radiothérapie

La radiothérapie est, avec la chirurgie, la méthode de traitement du cancer la plus couramment utilisée (environ 60% des patients). Elle est généralement destinée à traiter des tumeurs non opérables, notamment trop profondes, mais aussi pour la stérilisation de berges tumorales après une chirurgie ou le traitement de récidives. Cette technique consiste à irradier par des photons X, des électrons ou des ions lourds les cellules cibles afin de stopper leur multiplication et provoquer leur apoptose. Pour que le traitement soit efficace, l'enjeu est que la dose déposée soit supérieure au seuil de radiotoxicité des cellules tumorales mais inférieure à celui des cellules saines. Deux principaux phénomènes biologiques sont à l'origine de l'effet thérapeutique des radiations :

- la cassure des brins d'ADN du noyau qui, si elles sont suffisantes, empêchent la cellule de produire de nouvelles protéines et de se dupliquer. La sensibilité de la cellule aux cassures de ses brins d'ADN dépend de sa position dans le cycle cellulaire (idéalement phases G2 et M).
- la création de radicaux libres par radiolyse de l'eau présente dans les cellules. Ces radicaux ( $\text{OH}^-$ ), très réactifs, participent à la dégradation de l'ADN. Ce facteur dépend cependant fortement du niveau d'oxygénation de la cellule et on observe une plus grande résistance chez les cellules en hypoxie.

On peut distinguer cinq différentes méthodes de radiothérapie. **La radiothérapie externe**, méthode la plus courante, consiste à irradier la tumeur à l'aide de rayons X de haute énergie (jusqu'à 25 MeV) générés par un accélérateur linéaire. Le dépôt de dose le long du faisceau étant continu, l'irradiation se fait sous plusieurs angles d'incidence afin

de concentrer la dose dans la tumeur. À partir des informations fournies par les examens d'imagerie (TDM, IRM ou TEP), la forme du faisceau est ajusté à l'extension anatomique et au métabolisme de la tumeur en utilisant des caches ou des collimateurs multi-lames. L'irradiation se fait en plusieurs séances réparties sur quelques semaines avec un dépôt de dose total allant d'environ 20 à 90 Gy. Ce fractionnement des séances a pour but de permettre aux tissus sains de réparer leur ADN. De nouvelles techniques de radiothérapie externe sont actuellement à l'étude pour diminuer le rapport dose/effet dans la tumeur et améliorer la tolérance des tissus sains (fractionnement spatial de la dose à l'aide de microfaisceaux [Schültke et al., 2008], combinaison chimio/radiothérapie [Ratto et al., 2003]). **La radiochirurgie** est justement une technique particulière de radiothérapie externe où le dépôt de dose se fait grâce à de nombreux faisceaux très fins émis non pas dans un plan, comme pour les techniques classiques, mais en trois dimensions. La dose délivrée en une fois est alors très importante (15 à 20 Gy). Cette technique permet de traiter de petite zones de tissus d'environ 3 cm de diamètre pour des pathologies très localisées. Elle est surtout utilisée pour le traitement de pathologies cérébrales difficiles à atteindre par la chirurgie. Le repérage de la tumeur se fait alors grâce à un cadre stéréotaxique (système GammaKnife®). Il a cependant été montré dans le cas du traitement du glioblastome, que cette technique est surtout indiquée pour le traitement des reprises tumorales, mais ne peut pour l'instant prétendre à remplacer la chirurgie [Villavicencio et al., 2009].

**La radiothérapie per-opératoire** utilise des faisceaux d'électrons focalisés (de 3 à 12 MeV) ou d'X (jusqu'à 50 keV) pour irradier les tissus bordant la plaie opératoire après résection d'une tumeur. La dose envoyée en une seule fois varie de 10 à 30 Gy. L'objectif est de maximiser la radiotoxicité afin de limiter la possibilité pour les cellules tumorales de se régénérer en profitant du délai entre l'opération et les séances de radiothérapie complémentaires. L'irradiation directe de la plaie opératoire permet également de limiter l'impact des radiations sur les tissus sains situés en profondeur. Cette méthode est utilisée pour le traitement du cancer du pancréas, des cancers rectaux avancés ou des sarcomes rétropéritonéaux [Mussa, 2010]. Dans le cadre de la chirurgie du cancer du sein, une étude a montré qu'elle permettait d'obtenir les mêmes résultats qu'une radiothérapie classique utilisée en complément de la chirurgie [Vaidya et al., 2010] (fig. 1.2). Si ce résultat était confirmé, cette technique offrirait l'avantage d'être plus rapide et moins coûteuse et de ne pas imposer l'immobilisation du patient pendant plusieurs semaines, comme c'est le cas pour les séances de radiothérapie.

**La curiethérapie** (ou brachythérapie) consiste à placer directement dans les tissus cibles, ou en contact avec ceux-ci, des sources radioactives sous forme d'aiguilles ou de graines. Celles-ci sont choisies pour que le rayonnement soit rapidement absorbé par les tissus. Il s'agit donc d'émetteurs  $\beta$  ( $^{106}\text{Ru}$ ) ou  $\gamma$  ( $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{125}\text{I}$ ) de basse énergie. L'intérêt de cette technique est que le dépôt de dose se fait principalement dans la tumeur. Elle nécessite cependant une intervention chirurgicale et est donc surtout utilisée pour les tumeurs faciles d'accès (prostate [Potters et al., 2005], tumeur cutanée [Cotter et al., 2010], cancer du col de l'utérus [Nag et al., 2000], cancer du sein [Benitez et al., 2007]). L'amélioration du contrôle local peut également être obtenu avec la radiothérapie interne vectorisée qui repose sur l'utilisation de traceurs tumoraux spécifiques (anticorps, peptide) injectés de manière systémique.

Enfin, **l'hadronthérapie** s'appuie sur l'irradiation de la tumeur à l'aide de faisceaux de hadrons, principalement des protons (protonthérapie) ou des ions carbone. Contrairement aux rayons X qui génèrent un dépôt de dose maximum à l'entrée des tissus, les hadrons déposent une importante quantité de leur énergie sur une très courte distance à la fin de leur parcours (pic de Bragg) (fig. 1.2). Cette propriété balistique permet de maximiser le



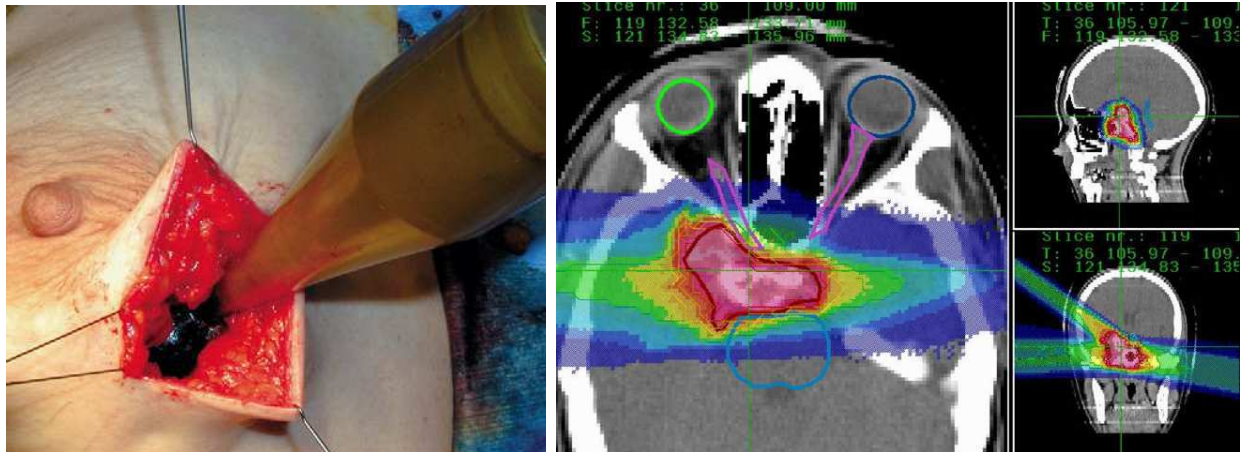


FIGURE 1.2 – Insertion de l'applicateur d'un système de radiothérapie per-opératoire (Intrabeam) pour le traitement des berges d'une tumeur mammaire (gauche) [Vaidya et al., 2010] et distribution de la dose effective délivrée pour le traitement d'une tumeur du crâne par hadronthérapie au GSI (Darmstadt) [Schardt et al., 2010]

dépôt de dose dans la tumeur et de limiter d'autant l'irradiation des tissus sains (dommages réduits en amont de la tumeur et quasi-nuls en aval). Les ions carbones ont de plus un effet biologique relatif 2 à 10 fois plus important que celui des photons, notamment sur certains cancers radiorésistants. La principale contrainte de cette technique est également liée à son avantage balistique. Pour épargner les tissus sains il est en effet nécessaire de réaliser un contrôle très fin du dépôt de dose. C'est dans ce contexte que le projet européen ENVISION (European NoVel Imaging Systems for ION therapy) a été lancé en 2010 avec pour objectif de développer des outils de contrôle en ligne du dépôt de dose [Envision, 2010]. Trente centres de protonthérapie, dont ceux d'Orsay et de Nice qui peuvent produire des protons allant respectivement jusqu'à 200 MeV et 65 MeV, sont actuellement en activité dans le monde. Ils sont principalement dédiés aux traitements nécessitant une très haute précision, comme les mélanomes de l'œil et les sarcomes de la base du crâne et du rachis. Une dizaine de centres dédiés aux ions carbone sont également ouverts ou en construction. En France, un centre de hadronthérapie est en cours de construction à Lyon (ETOILE) et un autre projet est en préparation à Caen (ARCHADE).

### 1.1.3 La chirurgie

La chirurgie est souvent la première étape du traitement des tumeurs solides. Elle répond à plusieurs objectifs :

**Déterminer le type histologique et la stadification de la maladie.** Le chirurgien réalise un prélèvement de tissus sur la tumeur soit grâce à une aiguille, soit directement lors de son ablation chirurgicale. Il a également la possibilité de prélever des cellules dans les ganglions lymphatiques drainant la zone tumorale (protocole du ganglion sentinelle), ceux-ci ayant la propriété d'agir comme un premier filtre qui retient les cellules libérées par la tumeur. La biopsie des ganglions permet de savoir si la tumeur a déjà disséminé et si c'est le cas, de fournir des cellules pour analyse. Le prélèvement tumoral et/ou les ganglions extraits subissent alors une analyse anatomopathologique durant laquelle la morphologie des cellules, la sur-expression de certaines molécules ou encore les anomalies du génome vont

être étudiées. Les résultats permettent alors de déterminer le type histologique exact de la tumeur, son stade et donc, la stratégie thérapeutique adjuvante la mieux adaptée à son traitement. Les limites de la méthode sont principalement liées à l'hétérogénéité des tumeurs et à la petite taille des prélèvements réalisés. Des erreurs de diagnostic peuvent en effet survenir à la suite d'un mauvais échantillonnage qui masque certaines des caractéristiques histologiques pertinentes de la lésion (par exemple, une biopsie réalisée dans la partie nécrosée de la tumeur).

**L'exérèse pure et simple de la tumeur.** Si la situation est favorable (cancer traité précocement, avec un volume bien défini), l'ablation chirurgicale de la tumeur (primitive ou secondaire) permet de guérir définitivement le patient (effet curatif). Dans les cas de tumeurs plus avancées, elle permet de retirer le foyer principal de métastases, de diminuer les symptômes en supprimant la pression exercée par l'effet de masse sur les tissus sains environnants et de faciliter l'action des autres traitements (effet palliatif). L'objectif est alors de réaliser une exérèse la plus complète possible de la tumeur pour éviter les récives locales tout en limitant au maximum les atteintes sur les tissus sains. Le chirurgien établit des marges de sécurité autour de la tumeur en tenant compte de son caractère plus ou moins diffusant, de la sensibilité de l'organe opéré et de critères esthétiques. Il opère ensuite via une plaie ouverte ou des techniques de chirurgie per-cutanée (laparoscopie ou endoscopie). Ces dernières méthodes sont utilisées dans le cas de petites tumeurs compactes et permettent de limiter les cicatrices et de faciliter la récupération du patient après l'opération. La qualité de l'exérèse influence directement la durée et le confort de vie du patient après l'opération. On considère généralement que la chirurgie est complète lorsque l'imagerie post-opératoire montre que 95% des tissus tumoraux repérés sur les images pré-opératoires ont été excisés. Ainsi, dans le cadre de tumeurs cérébrales, le taux de survie à 5 ans passe de 79% en cas d'exérèse complète à 49% si le chirurgien laisse des résidus tumoraux [Keles et al., 2001]. La qualité de l'exérèse est également un facteur pronostique important dans le cadre de la chirurgie des tumeurs du sein [Horst et al., 2005]. La chirurgie d'exérèse n'est cependant pas envisageable si le patient est trop âgé ou si la tumeur se trouve dans une zone délicate ou difficile d'accès (cas des gliomes thalamiques profonds ou des tumeurs du cerveau trop proches d'une zone fonctionnelle).

La chirurgie à visée diagnostique et thérapeutique demeure encore aujourd'hui à la base des différentes étapes de la prise en charge des tumeurs solides. Dans le cas de l'exérèse chirurgicale, qui est le protocole à visée curative locale des tumeurs le plus largement utilisé, le succès repose directement sur la localisation précise et l'ablation complète des tissus néoplasiques qui conditionne le pronostic du cancer. En l'absence de repères anatomiques, le chirurgien peut s'appuyer sur l'examen extemporané de prélèvements tissulaires pour s'assurer de la qualité de son geste opératoire. Le temps nécessaire pour obtenir un diagnostic à partir de cette méthode, très fiable mais coûteuse, peut toutefois significativement rallonger la durée de l'intervention chirurgicale. Plusieurs protocoles d'imagerie ont également été mis en place pour guider les techniques interventionnelles chirurgicales et renforcer ainsi leur efficacité en terme de précision, de sûreté et de durée. La pré-localisation de la tumeur à l'aide de la TDM ou de l'IRM permet, par exemple, d'obtenir une topographie anatomique précise du volume lésionnel et de choisir ainsi les abords chirurgicaux les mieux adaptés. Couplé à un guidage stéréotaxique mécanique ou optique, le repérage pré-opératoire autorise des voies d'accès encore plus étroites et donc moins traumatisantes, notamment dans le cas de lésions profondes. En neurochirurgie, ces outils sont généralement renforcés par l'utilisation de l'IRM fonctionnelle qui permet d'identifier précisément, avant l'intervention chirurgicale,

les zones cérébrales fonctionnelles situées à proximité de la tumeur [Willems et al., 2006]. Sur la base de cette information, le chirurgien peut ensuite optimiser l'étendue de sa résection tout en minimisant la morbidité post-opératoire.

Si les différentes techniques d'imagerie pré-opératoires ont permis de réaliser des gestes chirurgicaux plus précis et moins invasifs, les limites des systèmes d'imagerie externes ont été rapidement atteintes tant au niveau des performances que de l'ergonomie pour les applications nécessitant de localiser de petites tumeurs, leurs éventuelles disséminations métastatiques ou de définir les marges de lésions diffuses. Le déplacement des tissus au cours de l'intervention chirurgicale, très marqué pour certains organes comme le cerveau, rend d'autre part souvent obsolète la localisation des lésions réalisée avant l'opération [Unsgaard et al., 2006]. Un intérêt croissant est donc apparu pour des outils de contrôle capables de fonctionner en bloc opératoire et de suppléer ainsi les imageurs externes en aidant le chirurgien à définir plus précisément et en temps réel les marges de la résection tumorale ou pour le guider au cours d'une biopsie. Deux familles de techniques per-opératoires sont actuellement mises au point et en cours d'évaluation clinique. La première repose sur l'adaptation de systèmes d'imagerie anatomique standards, comme l'échographie ultrasonore, la tomographie X ou l'IRM et la seconde s'appuie sur l'association de traceurs radioactifs ou optiques spécifiques des lésions tumorales recherchées et de systèmes de détection miniaturisés.

Les prochains chapitres ont pour but de présenter un panorama non exhaustif des techniques de détection per-opératoire actuellement mis à la disposition du chirurgien pour le guider dans l'exérèse des tissus cancéreux. Les outils de contrôle non-isotopiques seront décrits à la section suivante et les techniques per-opératoires basées sur l'utilisation de traceurs radioactifs feront l'objet d'une analyse plus détaillée à la section 1.3.

## 1.2 La chirurgie d'exérèse guidée par l'image

Les outils de contrôle utilisés en bloc opératoire ont pour but de suppléer les imageurs externes en permettant au chirurgien de différencier en temps réel les tissus sains des tissus pathologiques au cours d'une opération d'exérèse ou d'une biopsie. Dans le cadre d'une chirurgie d'exérèse, ces dispositifs peuvent intervenir en trois temps de l'intervention : la prélocalisation de la tumeur avant et après l'incision, l'assistance en temps réel et *in situ* de l'ablation et le contrôle post-opératoire des marges d'exérèse sur les pièces extraites ou dans la plaie opératoire. Plusieurs techniques complémentaires sont actuellement utilisées en routine clinique ou en cours d'évaluation pour renforcer le repérage per-opératoire de différentes pathologies cancéreuses. Ce chapitre a pour but de présenter les principes, les spécificités et les limites des trois principales techniques d'imagerie per-opératoire non-isotopiques : l'IRM, l'échographie ultra-sonore et enfin les techniques de détection optique.

### 1.2.1 L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'imagerie par résonance magnétique permet d'obtenir une image de l'environnement moléculaire des noyaux d'hydrogène présents dans l'organisme. Pour cela, le patient est placé dans un champ magnétique statique intense (typiquement de 1 à 3 Teslas) qui va avoir pour effet d'orienter dans la même direction le moment magnétique (spin) d'une partie des noyaux atomiques (proton). Le spin acquiert également un mouvement de précession autour de l'axe

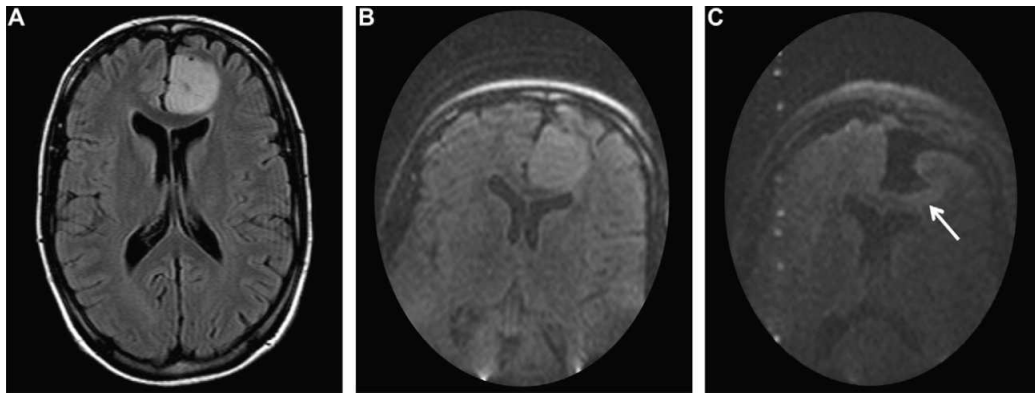


FIGURE 1.3 – Comparaison d'images IRM haut champ vs bas champ. L'image (A) montre une image prise en séquence FLAIR à 1,5T en pré-opératoire d'un patient avec un astrocytome (grade II). L'image (B) présente la même image réalisée grâce à un imageur bas champ per-opératoire (0,15 T). L'image (C), réalisée après résection de la majeure partie de la tumeur, montre la présence de résidus tumoraux.[Senft et al., 2011]

du champ statique, qu'il effectue à une fréquence particulière dite de Larmor. Si on envoie une impulsion radiofréquence excitatrice à cette fréquence, les noyaux atomiques subissent un effet de résonance qui, tout en maintenant la précession du spin, l'éloigne de l'axe du champ statique (basculement dans le plan transverse). Lorsqu'on arrête l'onde excitatrice, les spins reviennent à l'état d'équilibre dans la direction du champ (relaxation) en émettant une onde à la fréquence de Larmor, qui peut être mesurée grâce à une antenne spécifique. On mesure alors le temps de relaxation propre T1 et T2 des aimantations transverses et longitudinales, qui dépend de l'agitation moléculaire locale et donc de la nature des tissus. Le contraste dépend également de la densité en noyaux d'hydrogène (distribution en eau) et peut être augmenté par l'administration d'un produit de contraste (gadolinium), qui va modifier les temps de relaxation. La fréquence de Larmor étant proportionnelle à l'intensité du champ magnétique, on génère des images en appliquant des gradients de champ magnétique dans différentes directions.



FIGURE 1.4 – Chirurgie d'exérèse assistée par un IRM bas champ (PoleStar N-20, 0,15 T)[Senft et al., 2011]

L'IRM permet d'obtenir des images avec une résolution inférieure au mm et un bon contraste entre les tissus mous. Les contraintes de temps inhérentes à une opération chirurgicale obligent cependant à utiliser des séquences spatiales qui ne permettent pas d'avoir une qualité d'image optimale. Dans un cadre per-opératoire, l'IRM est principalement utilisée pour le suivi de l'exérèse, le contrôle de la présence de résidus tumoraux ou pour corriger les erreurs de localisation liées au déplacement des tissus pendant l'intervention [Blanco et al., 2005]. L'application clinique la plus courante de l'IRM per-opératoire est la chirurgie des tumeurs cérébrales (fig. 1.3). Une étude récente, menée dans le cadre du traitement des glioblastomes, a montré que l'utilisation de l'IRM per-opératoire permet de réaliser une résection totale de la tumeur dans 96% des cas (23 sur 24 patients) contre 68% dans le groupe contrôle qui subit une microchirurgie classique [Senft et al., 2011]. Si les techniques d'IRM sont très performantes, elles sont néanmoins contraintes par les limites intrinsèques de l'imagerie anatomique pour la localisation de petite zones d'infiltration de la tumeur primitive.

En pratique, deux approches d'IRM per-opératoire concurrentes sont actuellement disponibles. La première consiste à utiliser un IRM à haut champ (1,5 T) à proximité de la salle d'opération et au delà de la zone de sécurité des 5 Gauss (Gyrosan ACN-NT de Philips). Lorsque le chirurgien le décide, le patient est déplacé dans l'IRM pour réaliser une image. Cette méthode permet d'utiliser des IRM à champ fort qui optimisent la qualité des images. La nécessité d'avoir à déplacer le patient rallonge cependant fortement la durée de l'opération (environ 30% de plus par rapport à une chirurgie standard) [Martin et al., 2000; Schneider et al., 2005]. De plus, ce genre d'installation demande un investissement financier initial très important, lié au coût de la machine (entre 1 et 5 M€) et aux modifications du bloc opératoire, qui sont inaccessibles pour la plupart des hôpitaux. La seconde approche consiste à utiliser des IRMs ouverts qui permettent au chirurgien d'opérer et de réaliser des images sans déplacer le patient (PoleStar N-20) (fig. 1.4). La structure ouverte ne permet toutefois pas de générer un champ magnétique aussi intense qu'une structure fermée (de 0,2T à 1T) ce qui dégrade la qualité des images. Le fait de travailler dans le champ magnétique impose également au chirurgien d'utiliser un équipement spécifique non ferro-magnétique. L'IRM per-opératoire bas champ reste cependant un bon compromis, car son prix est environ 2 à 3 fois inférieur à celui d'un IRM haut champ [Blanco et al., 2005].

### 1.2.2 L'imagerie ultrasonore

L'échographie repose sur la mesure des propriétés de réflexion d'une onde ultrasonore (amplitude, temps d'écho, fréquence, ...) à l'interface entre deux milieux de densités et de propriétés mécaniques différentes. Les sondes des échographes sont constituées d'une barrette de transducteurs piézoélectriques (jusqu'à 12000 éléments) capables de générer une impulsion ultrasonore pouvant aller de 1,5 à 50 MHz et de détecter son écho. Le faisceau d'ultrasons généré par les transducteurs est focalisé et balaye la zone à observer. On reconstruit l'image en mesurant le temps d'écho de l'onde vers le transducteur, qui indique la profondeur de la zone échogène, et l'amplitude réfléchie, qui est proportionnelle au saut d'impédance acoustique à l'interface entre les structures traversées. Les tumeurs, de part leur densité souvent plus importante que les tissus sains mous, sont généralement fortement échogènes. La résolution de l'image ultrasonore est inversement proportionnelle à la fréquence de l'onde émise : plus celle-ci est élevée, plus la résolution est fine, mais plus l'atténuation des tissus est forte, limitant l'observation d'organes situés en profondeur. Au cours de son évolution, l'échographie conventionnelle a intégré de nouvelles techniques d'acquisition des signaux qui

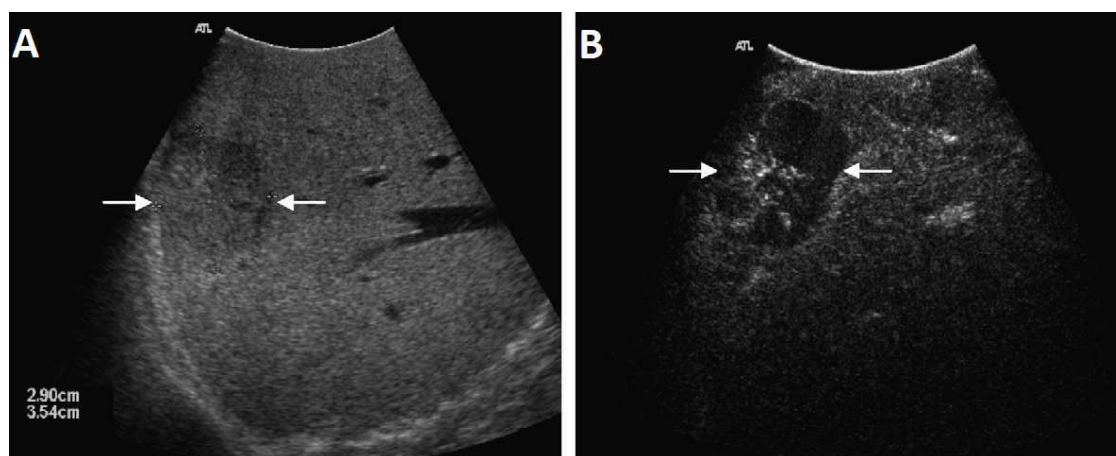


FIGURE 1.5 – Image d’une métastase coloréctale dans le foie réalisée par imagerie ultrasonore per-opératoire standard (A) et après injection d’un produit de contraste (microbulles SonoVue®, Bracco, Italy.) (B) [Fioole et al., 2008]

ont permis d’améliorer sa sensibilité et sa spécificité. En plus du mode B classique (image 2D à balayage linéaire), on peut citer l’imagerie Doppler pour la mesure de la circulation sanguine, l’imagerie des harmoniques, l’échographie 3D ou encore l’élastographie qui permet de mesurer le module d’Young, c’est à dire l’élasticité des tissus [Wells, 2006].

Le principal atout de l’imagerie ultrasonore pour la détection per-opératoire des tumeurs est qu’elle peut être utilisée très facilement en bloc opératoire sans impact lourd sur le protocole clinique et sans effets dangereux pour le patient ou le personnel soignant. La compacité des sondes échographiques est en effet parfaitement adaptée à une utilisation dans la plaie opératoire et leur ergonomie peut être optimisée en fonction de l’application clinique grâce à l’utilisation de sondes dédiées (endoscopie, laparoscopie, transrectal, ...). L’échographie permet également d’obtenir en temps réel des images bien résolues (typiquement de l’ordre du mm à 5 MHz et jusqu’à 50  $\mu$ m pour 50 MHz). L’imagerie ultrasonore a ainsi fait ses preuves pour le traitement per-opératoire de nombreuses pathologies où elle est utilisée pour localiser et contrôler les marges de la résection des tumeurs. Elle est utilisée avec succès lors de chirurgies conservatrices des tumeurs du sein [Ramos et al., 2012], pour la détection de tumeurs hépatiques [D’Hondt et al., 2011; Fioole et al., 2008] ou encore la chirurgie laparoscopique des tumeurs colorectales [Greif et al., 2010] (fig. 1.5). Pour la chirurgie des tumeurs cérébrales, l’échographie 3D est très souvent associée aux techniques de neuronavigation. La neuronavigation consiste à placer sur les instruments du chirurgien (sonde échographique, trocart, aspirateur ultrasonore ...) et sur un cadre fixé au crâne du patient, des repères optiques détectés par une caméra. Le traitement des images permet de recalibrer la position et l’orientation des instruments par rapport à des images IRM du crâne du patient prises avant l’intervention. Il est alors possible de comparer des images d’IRM pré-opératoire à celles obtenues par ultrasons, cette dernière technique fournissant des images plus résolues qui permettent de mieux délimiter les bords de la tumeur et de tenir compte de la présence de vaisseaux sanguins à épargner. La mise à jour des images ultrasonores permet également de tenir compte de l’affaissement des tissus après la résection d’une partie de la tumeur (brain shift) [Unsgaard et al., 2006].

Les résultats obtenus avec les systèmes d’échographie per-opératoire sont toutefois étroitement liés à l’expérience de l’équipe clinique. La sensibilité et la spécificité de la méthode sont en effet fortement dépendantes des paramètres d’acquisition et de visualisation. Au cours



de l'intervention, de nombreux artefacts liés au sang, à des débris chirurgicaux ou à des bulles d'air peuvent également dégrader la qualité des images et les rendre difficilement interprétables. Un apprentissage du chirurgien est donc nécessaire pour discriminer efficacement tissus sains et tumoraux à partir des images échographiques [Rygh et al., 2008].

### 1.2.3 L'imagerie optique

Cette modalité d'imagerie a pour objectif de mesurer les paramètres (intensités, spectre, polarisation, temps de vie, ...) décrivant la génération (fluorescence, bioluminescence, ...) et le parcours (réflexion, transmission, diffusion, absorption, ...) de la lumière dans les tissus. Le principal intérêt des techniques optiques est qu'elles donnent accès à des informations fonctionnelles multiparamétriques sur les tissus étudiés. Par rapport aux méthodes essentiellement anatomiques et structurelles comme l'IRM et les ultrasons, qui apportent peu d'information sur l'état pathologique des tissus, les techniques optiques sont donc théoriquement plus sensibles et spécifiques pour différencier *in vivo* les tissus sains des tissus tumoraux. L'autre avantage de la détection optique est son caractère non-ionisant et sa relative simplicité de mise en œuvre. Parmi les nombreuses techniques existantes, seule la fluorescence est aujourd'hui utilisée de manière non-confidentielle en bloc opératoire pour la détection de tissus cancéreux. D'autres méthodes, comme la spectroscopie Raman [Nijssen et al., 2009; Choo-Smith et al., 2002] ou l'imagerie optique du signal intrinsèque [Prakash et al., 2009] sont en cours d'évaluation.

La mesure de fluorescence réalisée en per-opératoire s'appuie sur l'étude de fluorophores endogènes (autofluorescence) ou exogènes. Une molécule fluorescente, excitée par l'absorption d'un photon de longueur d'onde adaptée (dite d'excitation), se désexcite de manière très rapide en émettant spontanément un photon de plus grande longueur d'onde (dite d'émission). **La détection de fluorescence endogène** consiste à mesurer les propriétés de différentes molécules de l'organisme qui présentent une capacité intrinsèque de fluorescence suffisamment importante pour être détectée *in vivo* (NADPH, les flavines et riboflavines, les porphyrines endogènes, les lipopigments, et le collagène). La concentration et les propriétés de ces fluorophores endogènes sont liées à l'état biochimique, physiologique et surtout à l'organisation histologique des tissus biologiques et sont donc modifiées en cas de processus pathologiques, comme une mutation tumorale. Les tissus cancéreux peuvent ainsi être identifiés en comparant leur signature optique (intensité, distribution spectrale et/ou temps de vie de la fluorescence endogène) à celle des tissus sains.

En pratique, la détection de la fluorescence endogène est généralement réalisée grâce à un système constitué de fibres excitatrices qui acheminent la lumière provenant de la source couplées à des fibres collectrices qui transmettent la lumière de fluorescence vers un monochromateur puis un système de photodétection (photomultiplicateur, CCD) (fig. 1.6). Des imageurs ont également été mis au point pour réaliser des images du temps de vie de fluorescence (FLIM pour Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy) [Marcu, 2012]. Une étude réalisée sur 42 patients à l'aide d'un système à fibres optiques a ainsi montré que la mesure du temps de vie de la fluorescence endogène pour des longueurs d'onde de 390 et 460nm permettait d'identifier des tissus de gliomes de bas grade (I et II) avec une sensibilité et une spécificité de 100% et 98,44%, respectivement, contre 47% et 94,6% pour des gliomes de haut grade (III et IV) [Butte et al., 2011]. Des résultats proches ont été obtenus avec un système FLIM lors d'une étude avec 3 patients [Sun et al., 2010]. De nombreuses autres

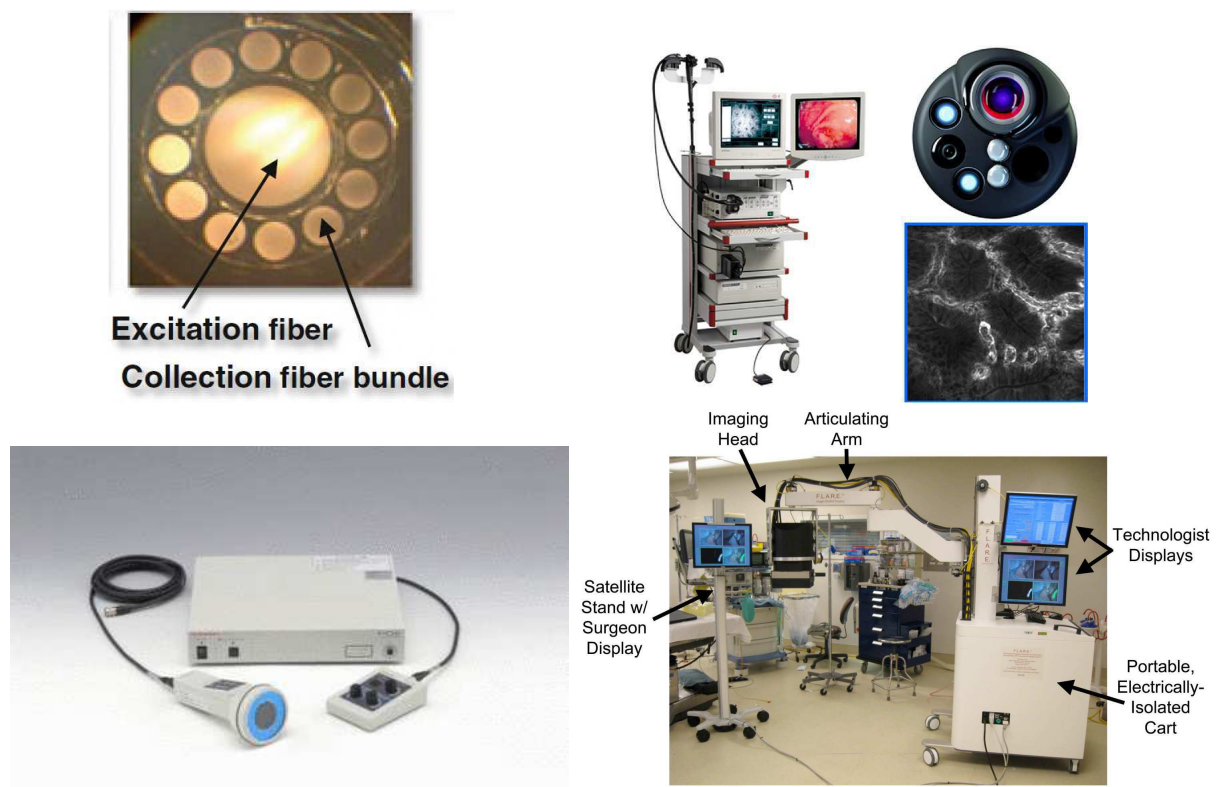


FIGURE 1.6 – Exemple d'agencement des fibres pour une sonde per-opératoire d'autofluorescence [Marcu, 2012] (haut gauche), microscope confocale endoscopique iCLE (Pentax) (haut droite) système NIRF PhotoDynamic Eye (bas gauche) et système NIRF FLARE (bas droite)

études cliniques ont été réalisées sur des cancer du système digestif, des poumons, de la bouche, du sein, de la peau ou des yeux [Marcu, 2012].

Si la fluorescence endogène présente l'avantage de ne pas nécessiter d'injection de traceurs, elle présente toutefois plusieurs limites. Le signal d'autofluorescence est tout d'abord très sensible aux facteurs d'environnement (température, PH, ...) qui peuvent fausser le diagnostic tumoral. On observe aussi un nombre relativement important de faux positifs. Le signal parasite provenant du sang est également un obstacle à la détection. Enfin, les fenêtres spectrales d'excitation et d'émission de fluorophores endogènes ( $<600$  nm) se situe dans la bande d'absorption de l'hémoglobine ce qui limite la détection à des tumeurs superficielles (berges de plaie opératoire ou pièces extraites).

**L'imagerie de fluorescence exogène** utilise des molécules traceuses qui ne sont pas présentes dans l'organisme. Les principales molécules utilisées sont le vert d'indocyanine (ICG, excitation : 800 nm, émission : 850 nm), la fluorescéine (excitation : 480 nm, émission : 540 nm) et le 5-Aminolevulinic acid (5-ALA). L'ICG est soluble dans l'eau et se fixe sur l'albumine humaine. Il a montré de bonnes performances pour la détection de tumeurs cérébrales [Haglund et al., 1996] ou encore pour le protocole du ganglion sentinelle [Tagaya et al., 2008] et présente l'intérêt d'avoir des longueurs d'onde d'excitation et d'émission dans la gamme de longueurs d'onde présentant la plus faible absorption par les tissus (fenêtre thérapeutique de 700 à 900 nm). La fluorescéine se fixe dans la matrice extracellulaire et est principalement utilisée pour les tumeurs du cerveau afin de détecter les zones où la barrière



hémato-encéphalique a été rompue. Enfin, le 5-ALA est un traceur indirect car il ne fluoresce pas en tant que tel mais est un précurseur de la protoporphyrin IX (PpIX, excitation : 400 nm, émission : 620-710 nm), qui s'accumule dans les cellules tumorales à cause de la faible activité de leur ferrochelatase (enzyme qui entre dans le processus de fabrication de l'hème à partir de la protoporphyrine). L'une des limites à l'utilisation des traceurs exogènes est qu'elle entraîne une photosensibilité cutanée temporaire des patients, qui sont donc obligés de rester quelques jours dans l'obscurité après l'intervention. Les traceurs émettant dans le vert ont également une très faible pénétration dans les tissus et la détection du signal de fluorescence peut être pollué par le bruit provenant de l'autofluorescence tissulaire. Enfin, les molécules exogènes présentent le défaut de subir un photoblanchiment, c'est à dire une perte de leur propriété de fluorescence, lorsqu'elles sont soumises à un éclairage prolongé. Dans ce contexte, les quantum dots, des nano-cristaux de semi-conducteurs, représentent une alternative intéressante, car leur longueur d'onde et l'intensité de leur fluorescence est modulable selon leur taille et ils ne subissent pas de photoblanchiment [Marchal et al., 2008]. Cependant, ils ne sont pas encore utilisables en clinique en raison de leur toxicité. Seuls l'indocyanine et la fluorescéine sont aujourd'hui autorisées pour une utilisation clinique.

Parmi les techniques optiques actuellement utilisées en bloc opératoire, les systèmes fonctionnant dans le proche infra rouge (NIRF) ont une place importante car ils peuvent fonctionner dans la fenêtre spectrale thérapeutique afin d'augmenter la profondeur d'exploration. Plusieurs dispositifs sont actuellement commercialisés (Photodynamic eye par Hamamatsu ou FLARE4 par le laboratoire Frangioni) [Frangioni, 2003] (fig. 1.7) Ils sont constitués d'un laser d'excitation émettant dans le proche infra rouge et d'une caméra CCD infra-rouge haute intensité qui collecte la lumière de fluorescence émise par les tissus via un faisceau de fibres optiques. L'intérêt de ces dispositifs a principalement été validé pour la localisation du ganglion sentinelle dans le cadre du cancer du sein [Tagaya et al., 2008] (fig. 1.7). Parallèlement à ces techniques NIRF, des versions endoscopiques de microscopes confocaux ont également été développées (système iCLE) (fig. 1.6). Cette technique permet de réaliser une image en 3D des tissus avec une excellente résolution (quelques dizaines à quelques centaines de microns) mais une faible profondeur d'observation (de quelques centaines de microns) due à la diffusion de la lumière dans les tissus [Behbahaninia et al., 2013]. On la destine donc à une utilisation endoscopique afin de réaliser des "biopsies optiques". Une étude réalisée sur 21 patients et 43 lésions a permis de montrer que la sonde confocale était capable de déterminer que 27 d'entre elles étaient des cancers des cellules squameuses avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 87% [Pech et al., 2008].

Si les techniques per-opératoires anatomiques présentent des avantages indéniables pour le contrôle de la chirurgie d'exérèse, elles caractérisent principalement les propriétés structurelles des tissus, ce qui limite leur efficacité pour la détection des marges tumorales et de petites tumeurs, en particulier lorsque celles-ci sont diffuses. A l'inverse, l'imagerie de fluorescence permet d'obtenir des informations fonctionnelles sur les tissus cancéreux, mais la relative jeunesse de ce champ de recherche fait que le nombre de traceurs disponibles en routine clinique est encore très limité. Dans ce contexte, les méthodes de détection per-opératoire basées sur l'utilisation de traceurs tumoraux radioactifs restent dans la littérature les techniques les plus utilisées pour guider la chirurgie d'exérèse. Ce domaine de la chirurgie radio-guidée va maintenant être présenté.

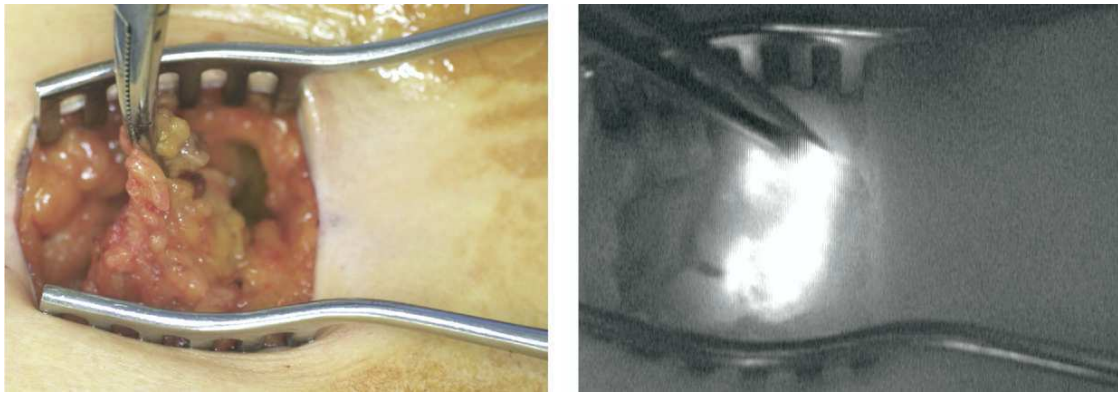


FIGURE 1.7 – Résection d'un ganglion lymphatique marqué à l'ICG dans le cadre du protocole du ganglion sentinelle pour une tumeur mammaire (gauche), image obtenue par imagerie NIRF (Photodynamic eye) (droite) [Tagaya et al., 2008]

## 1.3 Les techniques de radioguidage per-opératoire

C'est en 1949 qu'eurent lieu les premiers essais de radioguidage per-opératoire, lorsque Selverstone et al. utilisèrent du  $^{32}\text{P}$ , un émetteur  $\beta^-$ , couplé à un compteur Geiger-Muller gazeux pour le repérage de tumeurs intracrâniennes [Selverstone et al., 1949]. Le concept de la détection per-opératoire était né. Toutefois, ce premier traceur métabolique non-spécifique fut ensuite progressivement abandonné en raison de l'irradiation trop élevée des patients. L'invention et l'utilisation diagnostique de la tomographie d'émission monophotonique à partir des années 70 stimula ensuite fortement le développement de radiotraceurs  $\gamma$ , ce qui orienta naturellement la conception et l'utilisation de sondes per-opératoire dédiées [Povoski et al., 2009; Mariani et al., 2008]. Ce n'est qu'au cours des 20 dernières années, avec l'explosion de la tomographie par émission de positon et des traceurs associés, que l'intérêt pour la détection per-opératoire des traceurs  $\beta^+$  est réapparu. Le traitement chirurgical du cancer assisté par radio-guidage est aujourd'hui devenu une procédure chirurgicale établie et est utilisée en routine pour de nombreuses applications cliniques (repérage du ganglion sentinelle pour le cancer du sein et les mélanomes, cancers colorectaux, maladie parathyroïdienne, ...). La chirurgie radio-guidée s'appuie sur l'association de systèmes de détection miniaturisés et de traceurs radioactifs. L'amélioration des techniques per-opératoires repose donc sur le développement conjoint de nouveaux radiotraceurs plus spécifiques et de dispositifs de détection de plus en plus performants. Ces axes de recherche parallèles seront présentés dans les parties 1.3.1 et 1.3.2.

### 1.3.1 Les radiotraceurs

Les techniques de radioguidage se basent généralement sur la détection d'une molécule traceuse couplée chimiquement à un atome radioactif servant de marqueur. Il existe aussi des radionucléides libres utilisés comme traceurs tels que le  $^{204}\text{Tl}$ , l' $^{123}\text{I}$  ou l' $^{125}\text{I}$ . La grande variété des molécules synthétisables permet d'observer de nombreux processus biologiques différents. On dispose alors de deux procédés de traçage. La première possibilité est d'utiliser des radiotraceurs particuliers qui n'interagissent pas ou très peu avec les molécules de l'organisme et dont la fixation non-spécifique est uniquement liée à leurs propriétés mécaniques de diffusion. Ceux-ci sont utilisés principalement pour le repérage pré-opératoire des tumeurs ou pour

l'imagerie de perfusion lymphatique ou sanguine (cf. §1.3.1.1). La seconde méthode consiste à utiliser un analogue des molécules de l'organisme, indiscernables des substances tracées, qui va participer au processus biologique que l'on veut observer (peptide, acide aminé, ligand de récepteur, anticorps, transporteur, neurotransmetteur, ...) (cf. §1.3.1.2). Ces traceurs peuvent être sensibles aux modifications physiologiques ou métaboliques engendrées par la mutation tumorale. La fonction d'un organe étant souvent altérée avant sa structure, la sensibilité et la spécificité de la détection des foyers tumoraux se trouvent améliorées par rapport aux méthodes anatomiques et l'étendue de la résection tumorale peut donc être optimisée.

Qu'il s'agisse de diagnostic ou de chirurgie radio-guidée, l'un des paramètres essentiels du radiotraceur est sa spécificité, c'est à dire le rapport entre la fixation dans la tumeur et les tissus sains, qui va définir la détectabilité de la lésion. Cette spécificité doit évidemment être la plus élevée possible. Le radiotraceur doit également pouvoir être utilisé en faible quantité pour ne pas perturber le processus à observer. En ce sens, la grande sensibilité de l'imagerie radioisotopique permet d'injecter de très faibles concentrations de radiotraceur (de l'ordre de la nanomole) ce qui évite d'interférer avec le métabolisme cellulaire. La molécule traceuse et le marquage doivent être stables *in vivo* pour s'assurer que le radionucléide s'accumule bien dans la zone cible et que des métabolites ne diffusent pas dans l'organisme, ce qui aurait pour conséquence une perte de sensibilité et de spécificité et une possible toxicité. Enfin, la clairance du radiotraceur doit être rapide lorsque celui-ci ne rencontre pas de site de fixation, afin de limiter le plus possible son accumulation non spécifique.

Le choix du radionucléide associé à la molécule traceuse doit également répondre à certaines contraintes physiques qui résultent d'un compromis entre optimisation des paramètres de détection et irradiation minimale du patient. Le tableau 1.1 présente les propriétés des radionucléides les plus utilisés pour le diagnostic et la chirurgie radioguidée des tumeurs. L'énergie du rayonnement émis pour les émetteurs simples  $\gamma$ , doit se trouver idéalement dans une gamme allant de 100 à 300 keV. Cette gamme d'énergie est optimale pour la détection externe avec des systèmes portables de faibles volumes de détection et permet également

Radionucléide	Énergie (keV)	Période (h)	Type de rayonnement
$^{131}\text{I}$	364	193	$\gamma$
$^{125}\text{I}$	35	1443,4	$\gamma$
$^{99m}\text{Tc}$	140	6,02	$\gamma$
$^{123}\text{I}$	159	13,2	$\gamma$
$^{111}\text{In}$	171,247	67,4	$\gamma$
$^{201}\text{Tl}$	71 ; 167	73	$\gamma$
$^{68}\text{Ga}$	1077,34 836	1.13	$\gamma$ $\beta^+$
$^{11}\text{C}$	385,7	0,34	$\beta^+$
$^{18}\text{F}$	250	1.83	$\beta^+$
$^{124}\text{I}$	602,7 ; 722,8 ; 1691 ; 687 ; 974,7	100,3	$\beta^+$

Pour les émetteur  $\beta^+$ , l'énergie donnée est l'énergie moyenne du positon. Cela implique également un rayonnement  $\gamma$  d'annihilation de 511 keV.

TABLEAU 1.1 – Résumé des propriétés des radionucléides les plus utilisés pour le diagnostic et la chirurgie radioguidée des tumeurs

de maximiser la pénétration tissulaire, limitant ainsi l'irradiation du patient et le bruit de fond provenant des photons diffusés. Pour les émetteurs  $\beta^+$ , utilisés principalement en TEP, on choisit des radionucléides émettant des positons de faible énergie ( $E_{moy} < 1$  MeV) afin de limiter la dose absorbée par le patient. La demi-vie du radionucléide marqueur doit également être suffisamment longue pour être compatible avec le contexte clinique visé et suffisamment courte pour réduire l'irradiation. Malgré leur abondance dans les molécules organiques, les demi-vies de l' $^{15}\text{O}$  (2 min), l' $^{13}\text{N}$  (10 min) et le  $^{11}\text{C}$  (20 min) sont par exemple inadaptées à une utilisation pour du radio-guidage, si on les compare à la durée moyenne d'une intervention chirurgicale. De manière générale, la demi-vie du radionucléide doit être choisie pour être compatible avec la dynamique radiopharmaceutique de la molécule traceuse, afin d'obtenir le meilleur rapport de fixation entre les tissus tumoraux et les tissus sains [Zhou et al., 2012]. Enfin, le radionucléide doit être facile à produire et son association avec la molécule traceuse doit être simple à mettre en œuvre dans un cadre clinique.

En tenant compte de ces contraintes, de nombreux radiotraceurs ont été développés à partir de différentes approches [Povoski et al., 2009]. Le tableau 1.2 en fait un récapitulatif non exhaustif et nous présentons dans les parties suivantes trois approches basées sur l'utilisation d'agents particuliers, de vecteurs sensibles aux modifications métaboliques liées au processus de cancérisation et d'anticorps spécifiques des antigènes exprimés à la surface des cellules tumorales.

#### 1.3.1.1 Les radiotraceurs particuliers

Ces traceurs sont utilisés pour observer la diffusion des molécules dans l'organisme. On utilise en général des colloïdes marqués au  $^{99m}\text{Tc}$  (sulfure d'antimoine, sulfure de Rhénium, albumine). Ces molécules n'interagissent pas avec l'organisme mais sont transportées comme des particules inertes avec les différents fluides. La principale caractéristique de ces radiotraceurs est leur taille que l'on ajuste en fonction de ce que l'on souhaite observer. Ces radiotraceurs sont utilisés notamment pour le repérage du ganglion sentinelle ou des lésions infracliniques. Dans le premier protocole, les particules sont injectées directement dans la tumeur ou dans les tissus proches de la tumeur, circulent dans le milieu interstitiel et sont emportées par le système lymphatique vers le premier ganglion drainant la zone de la tumeur. Celui-ci sert alors de filtre où vont s'accumuler les particules. Pour un repérage efficace, les particules doivent alors être assez petites pour circuler facilement dans le milieu interstitiel, mais suffisamment grosses pour être retenues par le ganglion. La taille idéale est comprise entre 20 nm et 1  $\mu\text{m}$  [Mariani et al., 2008]. En revanche, pour imager la perfusion sanguine, on a plutôt recours à des particules allant de 10 à 100  $\mu\text{m}$  afin que celles-ci demeurent dans les vaisseaux sanguins (pyrophosphates TECHNESCAN®).

#### 1.3.1.2 Les radiotraceurs marqueurs de processus métabolique

Une autre approche pour le marquage des tumeurs est l'utilisation de radiopharmaceutiques ciblant l'activité métabolique des cellules. Plusieurs de ces marqueurs sont déjà utilisés en routine clinique. On peut tout d'abord citer le  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -hexakis-2-méthoxyisobutyl-isonitril) qui est un complexe cationique initialement destiné à l'exploration de la perfusion myocardique, mais dont les mécanismes de fixation sont également intéressants

Radiomarqueur	AMM	Mécanisme observé
$^{99m}\text{Tc}$ -TECHNESCAN®	Oui	Marquage pré-opératoire et imagerie de la perfusion sanguine ou lymphatique
$^{99m}\text{Tc}$ -Sulfure de Rhenium (NANOCIS®)	Oui	Marquage de la perfusion lymphatique (Ganglion sentinelle)
$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (Sestamibi)	Oui	Activité mitochondriale
$^{18}\text{F}$ -FDG (Fluoro-DésoxyGlucose)	Oui	Consommation glucidique
$^{18}\text{F}$ -Choline	Oui	Production de phospholipides membranaires
$^{18}\text{F}$ -DOPA (Dopamine)	Oui	Neurotransmetteur pour le suivi de la circulation de dopamine
$^{18}\text{F}$ -Fluorure de sodium	Oui	Ostéogénèse
$^{111}\text{In}$ , $^{68}\text{Ga}$ -Octréotide	Oui	Analogue de la somatostatine pour le diagnostic de cancers neuroendocriniens
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP $^{99m}\text{Tc}$ -MDP	Oui	Remaniement osseux
$^{18}\text{F}$ -FET (FluoroEthyl-L-Tyrosine)	Non	Synthèse protéique
$^{18}\text{F}$ -MET (Méthionine)	Non	Consommation d'acides aminés pour la production de protéines
$^{18}\text{F}$ -FLT (Fluorothymidine) $^{11}\text{C}$ -Thd (thymidine)	Non	Production d'ADN
$^{18}\text{F}$ -MISO $^{18}\text{F}$ -FAZA	Non	Hypoxie des cellules
$^{18}\text{F}$ -galacto-RGD $^{18}\text{F}$ -AH111	Non	Néo-angiogenèse
$^{18}\text{F}$ , $^{99m}\text{Tc}$ , $^{124}\text{I}$ -Annexine V	Non	Apoptose (fixation sur marqueur membranaire)
$^{111}\text{In}$ -Satumomab pendetide	Oui	Anti-TAG-72
$^{99m}\text{Tc}$ -Arcitumomab	Oui	Anti-CEA

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

TABLEAU 1.2 – Radiotraceurs utilisés en routine ou en recherche clinique pour le diagnostic et la chirurgie radioguidée du cancer.

pour la détection de tumeur. La fixation tissulaire du  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI dépend en effet principalement de la vascularisation, qui est généralement accrue dans les tissus tumoraux. Le complexe traverse les membranes cellulaires grâce au gradient de potentiel transmembranaire et s'accumule ensuite dans les mitochondries dont la concentration est également plus élevée dans les tumeurs en raison de leur plus grande activité métabolique. Le  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI est utilisé pour guider la chirurgie des tumeurs cérébrales [Bhanot et al., 2007], des glandes parathyroïdiennes [Ubhi et al., 1984; Martinez et al., 1995] ou les tumeurs du sein [Duarte et al., 2006]. Le  $^{201}\text{Tl}$  possède des applications similaires, mais n'est utilisé qu'en recherche clinique [Serrano et al., 2008].

**L'octréotide**, associé à l' $^{111}\text{In}$  ( $^{111}\text{In}$ -pentetreotide : Octreoscan®) ou au  $^{68}\text{Ga}$  (sous

forme de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE et  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC), est un analogue de la somatostatine, une hormone inhibitrice. Ce traceur est couramment utilisé pour l'imagerie des tumeurs neuroendocrines (cancer médullaire de la thyroïde, phéochromocytome), de certaines tumeurs du système digestif ou des méningiomes qui surexpriment les récepteurs à la somatostatine. Plusieurs applications pour la chirurgie radio-guidée de ce type de tumeurs ont également été rapportées [Adams and Baum, 2000; Gay et al., 2005; Kaemmerer et al., 2012].

**Le  $^{18}\text{F}$ -FluoroDésoxyGlucose**, un analogue du glucose dans lequel on a remplacé un groupement hydroxyle par un atome de  $^{18}\text{F}$ , permet d'observer le métabolisme glucidique. Cette molécule passe en effet la membrane cellulaire via des canaux spécifiques au glucose (GLUTs), mais l'atome de fluor ne permet pas à la molécule de subir tout le processus d'assimilation du glucose : après sa phosphorylation par l'enzyme hexokinase, il est transformé en fluorodésoxyglucose-6-phosphate qui reste bloqué dans la cellule. L'activité s'accumule donc principalement dans les cellules ayant une forte consommation de sucre ce qui est le cas de la plupart des cellules tumorales. Le  $^{18}\text{F}$ -FDG est le premier radiotraceur TEP à avoir reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1998 et est le traceur le plus couramment utilisé pour le dépistage et le suivi thérapeutique des tumeurs cancéreuses. De manière plus récente, le  $^{18}\text{F}$ -FDG est également utilisé pour guider la chirurgie des tumeurs du sein [Hall et al., 2007], des mélanomes [Essner et al., 2001; Gulec et al., 2006] ou encore les cancers colorectaux [Desai et al., 2000; Sarikaya et al., 2007]. Son principale inconvénient pour la détection per-opératoire est sa non-spécificité qui génère un bruit de fond de détection important. Il est de plus difficilement utilisable pour les organes ayant une consommation permanente de sucre tel que le cerveau ou le cœur, ceux participant à son élimination (rein, vessie) ou pour les tumeurs à croissance lente qui consomment peu de glucose (prostate).

Parmi les traceurs métaboliques utilisés en per-opératoire, nous pouvons également citer **les diphosphonates HMDP** (hydroxyméthylène disphonate) ou **MDP** (méthylène disphonate) marqués au  $^{99m}\text{Tc}$  qui ciblent l'activité ostéotrope. Ces traceurs sont notamment utilisés pour la chirurgie des tumeurs ou des métastases osseuses, comme les ostéomes ostéoides [Colton and Hardy, 1983]. **Le MIBG** (méta-iodo benzyl guanidine), marqué à l' $^{131}\text{I}$  ou l' $^{123}\text{I}$ , est un analogue physiologique de la guanéthidine et se fixe dans les tissus capables de recapter les catécholamines, comme la norépinéphrine. Il est utilisé pour détecter et contrôler l'exérèse de tumeurs neuro-endocrines, comme le phéochromocytome et le neuroblastome [Martelli et al., 1998].

Enfin, d'autres traceurs ont également un potentiel intéressant même s'ils n'ont pas encore été utilisés pour le radioguidage. La  **$^{11}\text{C}$ -choline ou  $^{18}\text{F}$ -choline** est un analogue de la choline, un précurseur de la biosynthèse des phospholipides de la membrane cellulaire. Elle est donc utilisée comme traceur de la surproduction de phospholipides membranaires dans les cellules cancéreuses. Ce traceur est particulièrement indiqué pour les cancers présentant une consommation de glucose faible et pour lesquels le  $^{18}\text{F}$ -FDG est peu performant. L'entreprise IASON a obtenu l'AMM pour leur IASOCholine en 2010 afin de réaliser l'imagerie du cancer de la prostate et la recherche de carcinomes hépatocellulaires. La  **$^{18}\text{F}$ -DOPA** ( $^{18}\text{F}$ -fluoro-L-phenylalanine) est un traceur du transport de la dopamine, un neurotransmetteur qui joue un rôle prépondérant dans les circuits de modulation des sorties motrices et psychique. La  $^{18}\text{F}$ -DOPA a donc d'abord été utilisée pour détecter la dégénérescence de neurones dopaminergiques de la substance noire dans le cadre de la maladie de Parkinson. Elle est également indiquée pour le diagnostic de tumeurs endocrines du système nerveux central

ou le contrôle de récurrence de tumeurs cérébrales primitives ou de la thyroïde. Pour finir, le <sup>18</sup>**F-Fluorure de sodium** a une très forte capacité de fixation dans les os et est donc utilisé pour observer l'ostéogenèse. Il a reçu une AMM en 2008. Son utilisation est indiquée pour la détection de métastases osseuses et le diagnostic de différentes affections des os.

### 1.3.1.3 Les traceurs à base d'anticorps monoclonaux

Une troisième voie explorée en imagerie (et en thérapie) pour le radiomarquage des cellules cancéreuses est celle des anticorps monoclonaux. Les anticorps sont des molécules produites par les lymphocytes B capables de se fixer à un antigène pour le neutraliser. Dans le cas des tumeurs, ces antigènes (toxine, marqueur membranaire) sont généralement exprimés à la surface des cellules cancéreuses. La production des anticorps a d'abord été réalisée sur des modèles murins, mais le développement par certains patients de syndromes immunitaires Human Anti-Mouse Antibody (HAMA) a poussé les chercheurs à développer des anticorps chimériques (partie constante humaine et partie variable murine), puis purement humains. Parmi les antigènes actuellement ciblés en routine clinique par des anticorps, on peut citer la TAG-72 (Tumor Associated Glycoprotein 72) et le CEA (CarcinoEmbryonic Antigen) pour les cancers colorectaux ou ovariens, l'EGP (Epithéliale GlycoProtéine) pour les cancers du poumon, ou encore le PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen) pour les cancers de la prostate. Les principaux essais de chirurgie radioguidée à l'aide d'anticorps ont été réalisés sur des cancers colorectaux [Mayer et al., 2000; Cohen et al., 1991], du sein [Nieroda et al., 1989] ou des reins [Strong et al., 2008].

Le principal inconvénient de cette approche immunologique est que le temps après l'injection du traceur pour obtenir le meilleur rapport de fixation entre les tissus tumoraux et les tissus sains est relativement long (quelques jours à quelques semaines). Les radionucléides couplés aux anticorps (<sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>111</sup>In) ont donc généralement une demi-vie plus longue que ceux classiquement utilisés en diagnostic. Pour réduire l'irradiation du patient, des méthodes de préciblage ont été envisagées. Le traceur est injecté en deux parties avec des vitesses de fixation différentes. La première, qui se fixe sur l'antigène, a une vitesse lente. La seconde, qui contient le radionucléide, est injectée plus tard et se fixe rapidement sur la première partie [Boswell and Brechbiel, 2007].

### 1.3.2 Les systèmes de détection per-opératoire

Après l'injection du radiotraceur (généralement plusieurs heures avant l'opération pour minimiser la fixation non-spécifique), le chirurgien utilise un système de détection miniaturisé radio-sensible pour localiser les lésions tumorales radiomarquées. La détection radioguidée est généralement décomposée en trois étapes. Le chirurgien parcourt tout d'abord le champ opératoire avec le détecteur avant et après l'incision afin de localiser les points de fixation du traceur. L'excision des tissus est ensuite réalisée en contrôlant les marges de résection par la mesure des pièces extraites. La qualité de l'exérèse est enfin vérifiée à partir de l'analyse de l'activité résiduelle dans la plaie opératoire. Compte tenu de la grande diversité des procédures chirurgicales et des radiotraceurs disponibles, différents types de sondes ont été conçues pour détecter les rayonnements  $\gamma$  ou les particules  $\beta^+$  émis par les radiotraceurs. La détection des positons peut être directe ou indirecte, via la détection de la lumière Tcherenkov émise par les particules lors de leur traversée dans les tissus.

### 1.3.2.1 Les critères de performance

Plusieurs critères peuvent être définis pour quantifier les performances des détecteurs per-opératoires. L'optimisation de ces performances imposent souvent un compromis sur la géométrie du détecteur.

**La sélectivité spatiale** représente le volume de tissus observable par la sonde. Elle est définie par l'angle d'acceptance des rayons à l'entrée du détecteur, mais aussi par le parcours moyen du rayonnement ou de la particule dans la matière. Ainsi, les détecteurs de rayonnement  $\gamma$  sont capables d'observer un signal provenant de tissus placés en profondeur (la longueur d'atténuation de l'eau à 140 keV est de 6,5cm), mais sont donc aussi théoriquement sensibles au bruit de fond produit par des zones de fixation non spécifique du traceur. A l'inverse, les positons ayant un parcours beaucoup plus faible dans les tissus (de l'ordre du mm pour le  $^{18}\text{F}$ ), ne sont adaptés qu'à une détection de surface. La détection  $\beta$  interdit donc la localisation de tissus tumoraux situés en profondeur, mais permet de s'affranchir en partie du bruit de fond biologique, et donc d'améliorer le rapport signal sur bruit de détection.

**La sensibilité** représente la capacité à détecter un certain type de rayonnement incident ( $\gamma$  ou  $\beta$ ) pour une gamme d'énergie donnée. On l'exprime en général en nombre de coups détectés par seconde et par MBq d'activité de la source (cps/MBq). Elle dépend de l'efficacité de détection du détecteur et de sa géométrie qui définit en partie l'angle solide d'acceptance entre le détecteur et la source radioactive. Cet angle solide, qui varie comme l'inverse de la distance au carré entre la sonde et la source est le principal facteur limitant la sensibilité des sondes de comptage  $\gamma$  pour la localisation de lésions situées en profondeur (cf. §1.3.2.3). De manière plus générale, la sensibilité des systèmes de détection  $\gamma$  dépend fortement du dispositif de collimation utilisé pour sélectionner angulairement les rayonnements émis par les tissus. La sensibilité des sondes positon est, par contre, conditionnée par la forte absorption des particules  $\beta$  dans les tissus lorsque la source est éloignée du détecteur.

**La résolution énergétique** définit l'aptitude du détecteur à discriminer les énergies de deux rayonnements incidents lorsque celles-ci sont proches. Elle est principalement dépendante du nombre de porteurs d'information (photons et/ou paires électron-trou) générées dans le détecteur pour une énergie déposée donnée. La résolution énergétique est un critère important pour les détecteurs de rayonnements  $\gamma$ . Une bonne résolution énergétique permet de discriminer efficacement les événements ayant subi une absorption totale dans le détecteur de ceux ayant préalablement diffusé dans les tissus (principalement par effet Compton pour les énergies qui nous intéressent) qui dégradent le contraste des images.

**La résolution spatiale** traduit la capacité du détecteur à discriminer deux points sources de rayonnement proches. On l'exprime en général par la largeur à mi-hauteur de l'image d'une source ponctuelle (réponse impulsionnelle). Dans le cas d'une sonde de comptage  $\gamma$ , cette résolution correspond à la sélectivité spatiale latérale.

La sensibilité est un paramètre critique en imagerie per-opératoire puisqu'elle va définir directement la détectabilité des lésions tumorales et la durée du processus de recherche de ces lésions. La détection per-opératoire de petites tumeurs est aussi fortement dépendante de la capacité de la sonde à rejeter le bruit de fond de radiation lié à la fixation non-spécifique du radiotraceur. Pour les systèmes de détection  $\gamma$ , cette capacité de réjection peut être optimisée en améliorant le dispositif de collimation ou la résolution énergétique. Dans le cas de la détection positon, le bruit de fond provient des  $\gamma$  de haute-énergie (511 keV) issus de l'annihilation des positons dans les tissus. Sa réjection impose la mise en place d'un dispositif



actif de discrimination (cf. §1.3.2.4.2). Au delà des performances de détection, la taille, la maniabilité et l'ergonomie de la sonde per-opératoire sont également des caractéristiques essentielles pour faciliter l'exploration de la plaie chirurgicale et pour réduire au maximum la distance entre le détecteur et les tissus analysés, afin d'améliorer la sensibilité et la résolution spatiale de la procédure de recherche des lésions tumorales.

### 1.3.2.2 L'imagerie Tcherenkov

L'imagerie Tcherenkov est une technique récemment introduite pour observer la distribution d'un radiotraceur dans l'organisme [Robertson et al., 2009]. Elle consiste à détecter, à l'aide de dispositifs optiques standards, les photons émis via l'effet Tcherenkov-Vavilov par des particules chargées lorsqu'elles traversent les tissus. Dans leur article, Robertson et al. montrent que les radio-éléments émetteurs  $\beta^+$  utilisés en imagerie TEP ( $^{18}\text{F}$  notamment) émettent des particules suffisamment énergétiques pour générer un rayonnement Tcherenkov et que celui-ci est exploitable pour l'imagerie *in vivo*. L'énergie minimale pour qu'une particule  $\beta$  produise un rayonnement Tcherenkov dans les tissus (indice de réfraction comprise entre 1,36 et 1,45) est en effet de 260 keV. La quantité moyenne de lumière Tcherenkov émise par une source de  $^{18}\text{F}$  dans de l'eau est de 3 photons par désintégration  $\beta^+$  avec une distribution des photons en fonction de leur longueur d'onde qui est inversement proportionnelle à celle-ci [Ross, 1969].

Depuis cette découverte en 2009, plusieurs systèmes d'imagerie planaire ou tomographique précliniques basés sur la mesure de la lumière Tcherenkov ont été développés [Spinelli et al., 2011; Li, Mitchell and Cherry, 2010] (fig. 1.8). L'évaluation de cette nouvelle modalité est également à l'étude pour le suivi thérapeutique en radiothérapie interne [Xu et al., 2012] ou pour guider la chirurgie des tumeurs [Kothapalli et al., 2012; Liu et al., 2012; Holland et al.,

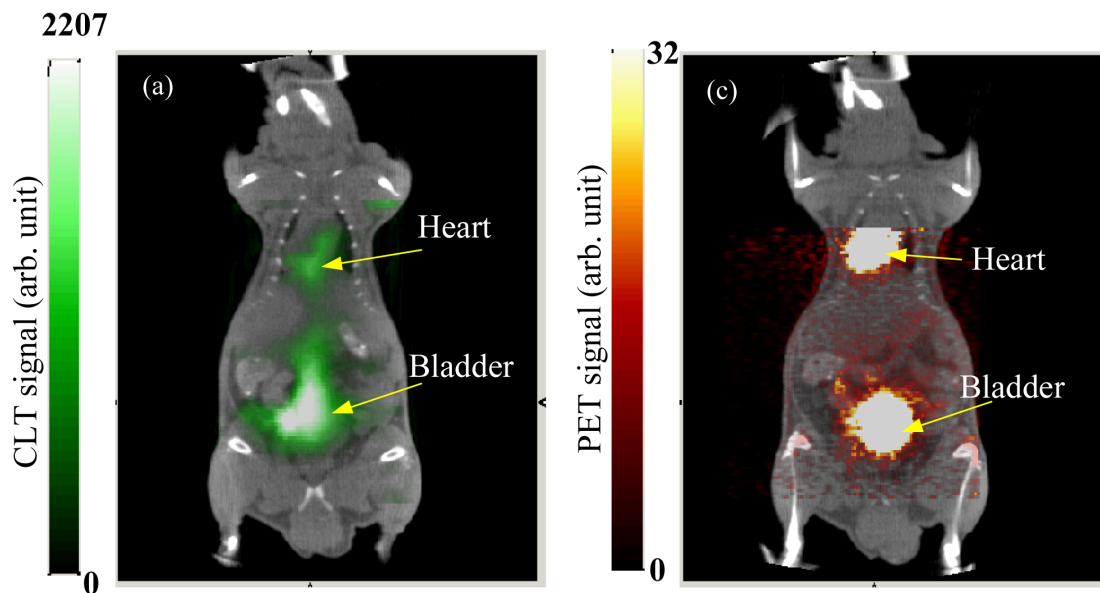


FIGURE 1.8 – Images d'une souris après injection de  $350 \mu\text{Ci}$  de  $^{18}\text{F}$ -FDG, réalisée avec un microCT fusionné à une image Tcherenkov (gauche) et avec un microPET/CT (droite) [Li, Mitchell and Cherry, 2010]. On observe une excellente corrélation des signaux Tcherenkov et  $\gamma$  issus du cœur et de la vessie.

2011]. Dans ce contexte, l'imagerie Tcherenkov présente plusieurs avantages intrinsèques aux systèmes de détection optiques per-opératoire (relative simplicité de mise en œuvre, résolution spatiale, faible coût) tout en s'affranchissant des limites imposées dans le cas de l'imagerie de fluorescence par le nombre très restreint de traceurs. Les caractéristiques physiques du rayonnement Tcherenkov imposent toutefois plusieurs contraintes de détection. Le faible nombre de photons créés impose tout d'abord d'utiliser un système extrêmement sensible et une activité dans les tissus tumoraux importante. Dans leur preuve de concept d'une sonde endoscopique basée sur un modèle tumoral murin, Liu et al. estiment la sensibilité de leur système à 45 kBq/300  $\mu$ L [Liu et al., 2012] ce qui, ramené à l'imagerie d'une tumeur de l'oropharynx de 300  $\mu$ g, nécessiterait l'injection de 2,1 GBq de  $^{18}\text{F}$ -FDG chez un patient de 70 kg, soit 5 à 10 fois l'activité injectée pour un examen TEP standard. D'autre part, la distribution spectrale du rayonnement Tcherenkov étant inversement proportionnelle à la longueur d'onde, la majeure partie des photons émis se situe dans la gamme de l'ultra-violet et du bleu, très rapidement absorbée par les tissus (coefficient d'absorption d'environ 0,5 et 2  $\text{mm}^{-1}$  pour la matière grise et le coeur respectivement). Le signal provient donc essentiellement de tissus superficiels. L'observation de tissus situés en profondeur ne peut se faire qu'avec les photons de plus grande longueur d'onde (du vert au proche infrarouge) qui sont beaucoup moins nombreux et subissent une plus forte diffusion par les tissus, ce qui dégrade la résolution spatiale.

### 1.3.2.3 Les détecteurs $\gamma$ per-opératoires

Les détecteurs  $\gamma$ , et principalement les sondes de comptage, sont les seuls radio-détecteurs à être utilisés en routine dans un contexte per-opératoire depuis une vingtaine d'année. Ils sont conçus pour la détection de rayonnements de moyenne énergie allant de 20 à 360 keV correspondant aux radiotraceurs TEMP ou pour des  $\gamma$  de 511 keV associés aux radiotraceurs TEP. On distingue deux types de détecteurs, les compteurs et les imageurs.

#### 1.3.2.3.1 Les compteurs de radioactivité gamma

Les compteurs sont des sondes monopixel compactes. Différentes formes sont proposées par les fabricants en fonction de l'application clinique visée (fig. 1.9). La plupart ont la forme et les dimensions d'un stylo, coudé ou non, ce qui les rend pratiques à utiliser dans un cadre per-opératoire. A l'opposé, les sondes destinées à être utilisées en coelioscopie ou en laparoscopie sont équipées d'une longue tige d'environ 30 cm pouvant être insérée dans un trocart. Tous ces compteurs donnent accès en temps réel à l'intégrale du nombre d'événements ayant interagi dans le détecteur. Le taux de comptage, en plus d'être affiché sur un écran, est converti en signal sonore, ce qui permet au chirurgien de rechercher les foyers cancéreux sans quitter des yeux la plaie opératoire. Une liste non exhaustive des sondes de comptage  $\gamma$  actuellement commercialisées est présentée dans le tableau 1.3.

#### a) La conception des sondes de comptage

Les sondes de comptage sont constituées d'une tête de détection élaborée autour d'un détecteur à scintillation ou d'un semi-conducteur entouré d'un blindage latéral qui élimine les rayonnements provenant des cotés de la sonde [Zanzonico and Heller, 2000; Mariani et al.,

Nom de la caméra	Gamme d'énergie (keV)	Détecteur	Champ de vue (mm)	Sensibilité (cps/MBq)	Résolution spatiale (mm)	Résolution en énergie(%)
NeoProbe 2000	27-364	CdZnTe	ø14	3000	15 à 1cm	7
CarolIRES	27-364	YAP(Ce)	ø10	13500	8.5-13.7	56
C-Track	27-364	CdZnTe	ø11	28000 (au contact)	18 à 1cm	21
Navigator GPS	37-364	CdTe	ø14		13	21
Europrobe CdTe	20-364	CdTe	ø11	3200	15 à 1cm	12
Europrobe CsI	110-1000	CsI(Tl)	ø16	4500	21 à 1cm	29
High energy PET Probe	511	NaI	ø12	39000	8	
CXS-OP-SZ	140-522	CsI+PIN	ø15	20000 (au contact)	17 à 1cm	16

TABLEAU 1.3 – Caractéristiques et performances de différentes sondes de comptage  $\gamma$ .

2008]. La sélectivité spatiale latérale des sondes, directement reliée à leur résolution, est également renforcée par l'ajout d'un collimateur à l'extrémité du détecteur qui permet de sélectionner la direction des rayonnements incidents. La taille de l'ouverture et sa distance au détecteur définissent le cône d'acceptance. L'amélioration de la sélectivité spatiale latérale permet de réduire la contribution du bruit de fond de radiation provenant de sites de fixation non-spécifiques du traceur situés en dehors de la zone d'analyse. Cette réjection est complétée par l'utilisation d'une discrimination en énergie des événements Compton ayant diffusé dans les tissus, dont l'efficacité dépend de la résolution énergétique du détecteur utilisé. Le collimateur est généralement amovible et sa géométrie peut être adaptée à la situation chirurgicale. Le choix résulte alors d'un compromis entre la sélectivité spatiale et la sensibilité. On recherchera ainsi une grande sélectivité lorsque l'on veut distinguer des structures fines. A l'opposé, le collimateur sera retiré pour scanner rapidement une grande surface d'analyse. La sonde de comptage CarolIRes propose même un collimateur rétractable, qui permet de moduler les performances de la sonde sans retirer le collimateur [Mathelin et al., 2006a]. La géométrie du collimateur et du blindage latéral doit également être adaptée à l'énergie du rayonnement détecté. Les sondes dédiées à la détection des rayonnements gamma de 511 keV émis par les traceurs TEP sont ainsi équipées d'un blindage plus épais qui augmente leur encombrement et leur poids (fig. 1.9).

Plusieurs technologies sont disponibles pour le dispositif de détection. La première est basée sur la détection directe des rayons à l'aide de semi-conducteurs fonctionnant à température ambiante comme le CdTe ou le CdZnTe. Ces matériaux ont une forte densité et un numéro atomique relativement élevé ( $\text{Cd} = 48$ ,  $\text{Te} = 52$ ,  $\text{Zn} = 30$ ), ce qui permet d'absorber efficacement par effet photoélectrique des photons  $\gamma$  de moyenne énergie. Le photoélectron créé par l'interaction avec le rayonnement dans la zone de charge d'espace va ioniser les atomes du cristal créant des paires électron-trou qui vont dériver vers l'anode (pour les électrons) et la cathode (pour les trous) sous l'action d'un champ électrique. Le gap d'énergie entre la zone de valence et la zone de conduction étant seulement de 1,6 eV et 1,44 eV pour le CdZnTe et le CdTe, un grand nombre d'électrons est créé à chaque interaction, offrant ainsi une excellente résolution énergétique (environ 5% à 140 keV). Le principal inconvénient de ces détecteurs est

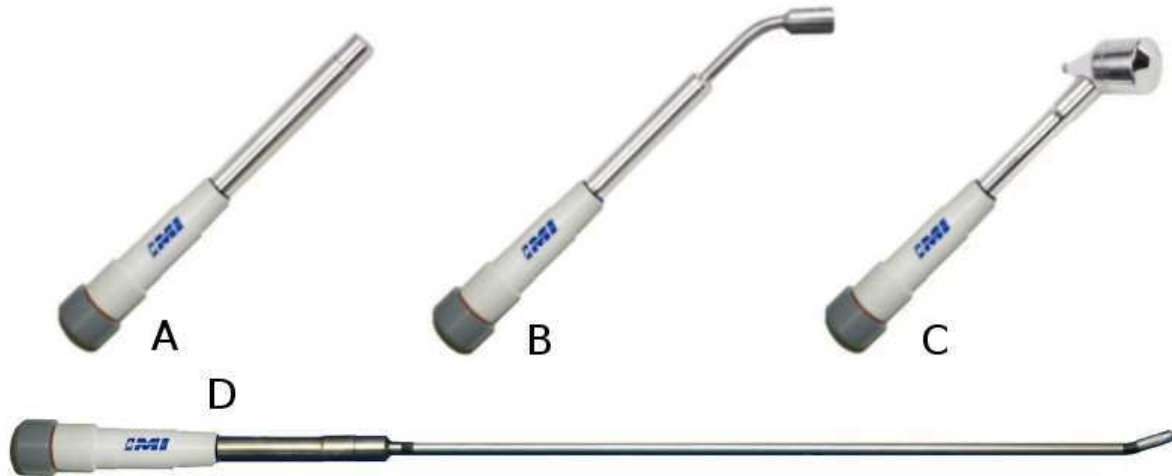


FIGURE 1.9 – Sondes de comptage gamma (A) sonde  $\phi 12$  (B) sonde  $\phi 12$  coudée (C) sonde  $\phi 14$  haute énergie (D) version laparoscopique (IntraMédical Imaging, Hawthorne, Californie)

la difficulté de faire croître une épaisseur de cristal de pureté satisfaisante supérieure à 5 mm. Au delà, le grand nombre d'impuretés capture une partie des charges créées et génère un courant de fuite trop important face au signal, ce qui dégrade les qualités spectroscopiques du détecteur [McGregor, 2012]. La sensibilité de ces semi-conducteurs est donc inférieure à celle des détecteurs à scintillation pour des rayonnements d'énergie supérieure à 200 keV et leur utilisation est ainsi limitée au développement de sondes dédiées aux radiotraceurs TEMP émettant autour de 140 keV. La seconde technique de détection est la mesure indirecte. Elle consiste à utiliser un matériau scintillant inorganique sous forme de monocristaux comme le NaI(Tl) ou le CsI(Tl), qui sont des cristaux denses à numéro atomique élevé ( $3,67 \text{ g.cm}^{-3}$  et  $4,51 \text{ g.cm}^{-3}$ ). Ces scintillateurs offrent un bon compromis entre le pouvoir d'absorption par effet photoélectrique et le rendement lumineux. L'interaction d'un photon dans le cristal fonctionne de la même manière que pour les détecteurs à semi-conducteur à la différence qu'en l'absence de champ électrique, les paires électron-trou créées sont réabsorbées. Cette réabsorption excite le cristal qui retourne à son état de base en émettant des photons de scintillation. On obtient ainsi un nombre de photons proportionnel à l'énergie déposée par le rayonnement  $\gamma$  incident. Ces photons sont alors détectés par un photodétecteur, comme un tube photomultiplicateur ou un détecteur silicium. Le rendement lumineux des scintillateurs inorganiques est de l'ordre de quelques dizaines de photons par keV (38 et 54 photons/keV pour le NaI(Tl) et le CsI(Tl), respectivement). Le rendement quantique des tubes photomultiplicateurs à 450 nm étant d'environ 30% et celui des photodiodes classiques (PIN ou APD) d'environ 60-90%, il en résulte un nombre d'électrons créés très inférieur à ce qui est produit dans les détecteurs à semi-conducteur. Les détecteurs à scintillation offrent donc une résolution énergétique dégradée par rapport à ceux-ci (environ 20% à 140 keV). En revanche, les cristaux de scintillateurs inorganiques étant plus simple à faire croître, il est possible d'ajuster leur épaisseur afin d'obtenir une excellente efficacité de détection sur toute la gamme d'énergie des rayonnements utilisés en médecine nucléaire (supérieure à 92% à 140 keV pour un scintillateur en NaI(Tl) de 1 cm). L'augmentation de l'épaisseur du cristal se fait toutefois au détriment de l'encombrement de la sonde qui est généralement plus importante que pour les détecteurs à semi-conducteur. Les sondes à scintillation sont donc préférentiellement utilisées pour détecter des rayonnements de haute énergie, comme les

gammas de 511 keV émis par les traceurs TEP. Dans ce cas, pour diminuer l'encombrement, on peut avoir recours à l'utilisation de scintillateurs plus denses tels que le YAP(Ce) ou le GSO(Ce) ( $5,37 \text{ g.cm}^{-3}$  et  $6,7 \text{ g.cm}^{-3}$  respectivement).

## b) Les applications chirurgicales des sondes de comptage $\gamma$

Les protocoles de chirurgie radio-guidée des cancers utilisant des sondes gamma per-opératoire sont aujourd'hui principalement dédiés à la biopsie du ganglion sentinelle, mais ont également prouvé leur utilité pour la localisation et l'excision des tumeurs.

### La biopsie du ganglion sentinelle

Les cancers de nombreux organes disséminent leurs métastases via le réseau lymphatique. Contrôler l'envahissement des ganglions drainant la tumeur est donc un facteur diagnostic et pronostic important puisqu'il permet de déterminer le stade d'évolution de la maladie et de définir la stratégie thérapeutique la mieux adaptée. La première procédure mise en œuvre pour accéder à cette stadification consistait à réaliser un curage systématique de l'ensemble des ganglions de la chaîne lymphatique afin de les soumettre à une analyse anatomopathologique. Cette procédure peut cependant s'avérer lourde et source de morbidité post-opératoire (œdème, infection...). En 1977, Cabanas et al. montre que dans le cas de tumeurs de la verge, la dissémination métastatique ganglionnaire se fait par étapes, les cellules cancéreuses envahissant les ganglions de la chaîne les uns après les autres [Cabanas, 1977]. Il conclut ainsi que l'analyse histologique du premier relais ganglionnaire, dit sentinelle, suffit pour prédire l'envahissement tumoral et établir le stade d'évolution de la maladie. De plus, le nombre restreint de ganglions ponctionnés (souvent deux ou trois) permet de réaliser un examen anatomo-pathologique plus approfondi des pièces extraites [Civantos et al., 2003a]. La biopsie du ganglion sentinelle permet donc d'obtenir une meilleure information sur la stadification du cancer qu'avec un curage extensif tout en minimisant le geste chirurgical et les séquelles de l'opération. Le curage ganglionnaire total n'est alors réalisé qu'en cas d'envahissement avéré afin de contrôler la diffusion de métastases supplémentaires.

Le succès du protocole du ganglion sentinelle repose sur la localisation précise du premier ganglion de la chaîne lymphatique drainant la tumeur. La première utilisation d'un marquage radioactif et d'une sonde de comptage  $\gamma$  pour guider la détection per-opératoire de ce ganglion a été rapportée simultanément en 1993 par Krag et al. et Alex et al. dans le cadre du cancer du sein et du mélanome malin [Krag et al., 1993; Alex et al., 1993]. La procédure qui offre aujourd'hui la meilleure efficacité de détection du ganglion sentinelle se base sur l'utilisation conjointe de bleu de méthylène et d'un radiotraceur colloïdale marqué au  $^{99m}\text{Tc}$ . Ces deux substances non-spécifiques sont injectées à proximité de la tumeur et diffusent vers les ganglions lymphatiques. Après une lymphoscintigraphie pré-opératoire qui permet à la fois de vérifier ce drainage et de prélocaliser les ganglions, le chirurgien recherche les ganglions en bloc opératoire en se guidant visuellement à l'aide de la coloration et de la sonde  $\gamma$ , notamment pour les ganglions situés en profondeur. L'utilisation conjointe des méthodes colorimétrique et radio-isotopique permet d'atteindre, dans le cadre du traitement de mélanomes, un taux de détection de 99,1% [Morton et al., 1999].

La biopsie du ganglion sentinelle est le principal protocole de chirurgie radio-guidée. Elle s'est principalement développée pour le traitement des cancers du sein et du mélanome malin car ces pathologies présentent peu de ganglions métastasés et qu'un curage total de la chaîne lymphatique n'augmente pas significativement le taux de survie des patients [Veronesi et al., 1977]. Cette procédure est aujourd'hui utilisée en routine clinique à travers le monde et est devenue la référence pour la stadification de l'envahissement ganglionnaire des mélanomes et des cancers du sein [Hansen et al., 2002]. D'autres cancers dont le drainage lymphatique est principalement superficiel sont également progressivement investigués. Cette technique montre ainsi de bons résultats pour le cancer de la vulve, du col de l'utérus ou de la prostate, pour lesquels des taux d'identification respectifs du ganglion sentinelle de [93%-100%], [80%-100%] et [90%-100%] sont rapportés [Povoski et al., 2009]. Pour les cancers de l'œsophage ou de la glande parotide, les résultats sont beaucoup moins probants en raison notamment d'un nombre important de faux négatifs lié au passage direct de métastases de la tumeur primitive au second relais ganglionnaire ("skips métastases"). Enfin, la technique peut être complexe à mettre en œuvre pour certaines pathologies, comme les cancers de la thyroïde, de la bouche ou de l'utérus, pour lesquelles les chaînes ganglionnaires sont difficiles d'accès, placées en profondeur dans les tissus ou trop proches du site d'injection [Rettenbacher et al., 2000; Kovács et al., 2005; Levenback et al., 2009].

### Le repérage et la délimitation des tumeurs lors de l'exérèse

Le concept de la détection per-opératoire de tumeurs avec une sonde  $\gamma$  a été introduit par le neurochirurgien William Sweet en 1951 [Sweet, 1951]. Cinq ans plus tard, C. Harris utilise pour la première fois un radiotraceur  $\gamma$ ,  $^{131}\text{I}$ , pour détecter des résidus tumoraux de la thyroïde à l'aide d'une sonde élaborée autour d'un scintillateur de CsI(Tl) [Harris et al., 1956]. Le développement accéléré de radiotraceurs pour la TEMP à partir des années 70 a ensuite ouvert la voie à de nombreuses applications de radio-guidage. Ainsi, dans les années 80, le diphosphonate marqué au  $^{99m}\text{Tc}$  est utilisé pour la détection des ostéomes ostéoïdes pédiatriques [Ghelman et al., 1981]. Ces études ont montré que dans le cas d'un ostéome ostéoïde profondément enfoui dans le tissu calcifié, la sonde de comptage permettait un repérage précis des contours de la lésion et donc de limiter les pertes de substance osseuse saine [Pratali et al., 2009]. C'est également à cette époque que les premiers essais de traitement de l'hyperparathyroïdie eurent lieu grâce au  $^{201}\text{Tl}-\text{Cl}$  [Ubhi et al., 1984]. Cette pathologie n'est pas systématiquement liée à un cancer, mais l'hyperactivité de la glande la rend facile à marquer, ce qui en fait une des principales applications de la chirurgie radioguidée. Cette procédure utilise aujourd'hui du  $^{99m}\text{Tc}-\text{MIBI}$  et a pour objectif, comme pour le protocole du ganglion sentinelle, de minimiser le geste chirurgical en excisant uniquement les glandes parathyroïdiennes hyperactives, plutôt qu'une excision complète de toutes les glandes [Grassetto et al., 2013].

De manière générale, l'intérêt des techniques de détection per-opératoire pour la chirurgie radio-guidée des tumeurs est particulièrement mis en évidence dans le cas de petites tumeurs occultes, c'est à dire difficiles à observer visuellement ou par palpation, pour des localisations ectopiques, qui rendent ces tumeurs difficiles à atteindre, ou dans le cas de reprises chirurgicales. La chirurgie radioguidée des cancers de la thyroïde (différenciés et médullaires) est aussi utilisée à la fois pour guider l'exérèse à l'aide de  $^{131}\text{I}$  [Rubello et al., 2007] ou pour localiser des récidives dans le cas de reprises chirurgicales grâce au  $^{99m}\text{Tc}-\text{MIBI}$

[Uğur et al., 1996],  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)-DMSA [Alam et al., 1998] ou encore au  $^{18}\text{F}$ -FDG [Kraeber-Bodéré et al., 2005]. Les sondes de comptage  $\gamma$  sont également utilisées pour contrôler les marges de résection de tumeurs cérébrales, comme les gliomes de haut-grade marqués au  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI ou au  $^{201}\text{Tl}$  [Bhanot et al., 2007; Serrano et al., 2008] ou les méningiomes marqués au  $^{111}\text{In}$ -DTPA-pentetreotide [Dammers et al., 2009]. D'autres études proposent encore le repérage per-opératoire de certaines tumeurs solides extra-crâniennes, comme le neuroblastome [Martelli et al., 1998], ou le phéochromocytome à l'aide du MIBG marqué à l' $^{125}\text{I}$  [Ricard et al., 1993]. Enfin, le protocole ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization) est un protocole destiné à la localisation des tumeurs infracliniques (non-palpables) du sein. Il consiste à marquer au  $^{99m}\text{Tc}$  la tumeur sous contrôle échographique avant l'opération, afin d'aider le chirurgien à la repérer lors de l'exérèse [Luini et al., 1998]. Dans ce cadre, il a été montré que le radio-guidage permet de réduire le nombre de ré-interventions par rapport à la technique traditionnelle du harpon [Lovrics et al., 2011].

Parallèlement à l'utilisation per-opératoire de traceurs TEMP, de plus en plus d'études se penchent sur l'utilisation de traceurs TEP et en particulier le  $^{18}\text{F}$ -FDG dont la fixation métabolique non-spécifique peut être appliquée à la localisation de différents types de tumeurs [Schillaci, 2005]. Des études de faisabilité ont ainsi été réalisées par Piert [Piert et al., 2007, 2008] et Gulec [Gulec et al., 2006, 2007] pour la détection à l'aide de sondes de comptage dédiées aux  $\gamma$  de 511 keV de tumeurs situées dans des endroits variés (poumons, ovaires, système digestif, sein, tête et cou, thyroïde, mélanomes, et pour de nombreux lymphomes). Ces études soulignent l'intérêt de pouvoir coupler la détection per-opératoire à une image TEP réalisée avant l'opération. Les sondes de comptage sont alors utilisées pour confirmer la localisation et l'excision des sites tumoraux repérés préalablement et permettent de plus, grâce à leur maniabilité et leur résolution supérieure au TEP, de guider le chirurgien vers des tumeurs ou des lymphomes occultes ou situés dans des endroits difficiles d'accès. Cette association donne principalement de bons résultats pour la localisation de petits foyers tumoraux (métastases occultes) et dans le cas de récives de tumeurs avides en glucose, tels que les mélanomes [Povoski et al., 2008], les cancers colorectaux de l'abdomen et du pelvis [Sarıkaya, 2007], les cancers de l'ovaire [Cohn et al., 2008; Barranger et al., 2005], les cancers du sein [Hall et al., 2007] ou encore les mélanomes [Franc et al., 2005]. Dans leurs études, Povoski et Cohn proposent en plus un dernier contrôle des berges tumorales sur les pièces extraites grâce à une image post-opératoire réalisée sur un TEP dédié.

Les protocoles de radio-guidage utilisant des sondes de comptage  $\gamma$  sont donc bien implantés en chirurgie pour différentes pathologies cancéreuses et leur potentiel de développement reste important grâce à l'apport régulier de nouveaux radiotraceurs. Le radio-guidage permet de diminuer le caractère invasif de certains gestes opératoires et apporte une aide importante au chirurgien pour localiser des tumeurs occultes ou situées dans des zones difficiles d'accès. La principale limite des sondes de comptage  $\gamma$  est leur faible sélectivité spatiale due au parcours important des rayonnements  $\gamma$  dans les tissus (libre parcours moyen de 4 cm et 24 cm pour des gammas de 140 keV et 511 keV). Ces sondes sont donc très sensibles à la présence de zones d'accumulation non-spécifiques du radiotraceur placées en profondeur, qui peuvent interférer avec la détection de petites lésions tumorales. C'est le cas lorsque la zone observée se trouve à proximité d'un organe présentant une forte fixation non-spécifique du traceur, ou lorsque le rapport de fixation tumeur sur tissus sains est faible. La distribution spatiale de ce bruit de fond étant généralement inhomogène, l'efficacité de la localisation est

également très dépendante du positionnement de la sonde par rapport aux tissus (inclinaison, distance). Pour dépasser ces limites et renforcer l'efficacité des protocoles de radio-guidage, une alternative consiste à développer des imageurs  $\gamma$  miniaturisés, qui permettent d'accéder à la distribution en deux dimensions du radiotraceur et donc de discriminer spatialement le signal du bruit de fond. Ces systèmes d'imagerie dédiés sont donc très attractifs pour améliorer le rapport signal-sur-bruit du processus de détection qui est le paramètre critique de la chirurgie radio-guidée.

#### 1.3.2.3.2 Les imageurs $\gamma$

Les  $\gamma$ -caméra miniaturisées dédiées à la chirurgie radio-guidée sont développées depuis une vingtaine d'années comme des outils complémentaires aux sondes de comptage. Leur développement en constante accélération a notamment profité des nombreuses évolutions technologiques apparues sur les photodétecteurs [Tsuchimochi and Hayama, 2013]. Ces dispositifs atteignent aujourd'hui une maturité instrumentale et plusieurs systèmes, dont le tableau 1.4 dresse une liste non exhaustive, sont actuellement commercialisés. Contrairement aux compteurs de radioactivité, l'intérêt clinique des  $\gamma$ -caméras per-opératoires est par contre toujours en cours de validation.

##### a) La conception des mini-imageurs $\gamma$

Les gamma-caméra miniaturisées sont généralement basées sur un schéma de détection basique introduit dès 1951 par Anger et identique à celui utilisé pour les  $\gamma$ -caméras grand champ dédiées au diagnostic [Anger, 1958]. Le principe de détection associe un collimateur et un détecteur à localisation qui donne accès à la position d'interaction du rayonnement  $\gamma$  incident. La différence par rapport aux gamma-caméras conventionnelles réside évidemment dans la taille et l'ergonomie du système de localisation qui doivent permettre de positionner l'imageur au plus près des tissus opérés. Le champ de vue des  $\gamma$ -caméras per-opératoires actuellement disponibles varie ainsi de 20 à 100 cm<sup>2</sup> pour un poids n'excédant pas 4 kg. Ces systèmes portables peuvent être manipulés directement par le chirurgien ou déplacés via un bras mécanique.

Comme pour les sondes de comptage, les  $\gamma$ -caméras sont équipées d'un blindage et d'un système de collimation. Le choix du collimateur est une étape cruciale car il définit en grande partie les performances d'imagerie de la caméra (résolution spatiale et sensibilité) et influence également son poids, sa taille et donc sa maniabilité. On distingue deux principaux types de collimateurs : le collimateur à trous parallèles et le sténopé. Le collimateur multi-canaux à trous parallèles est une plaque de plomb ou de tungstène percée de trous perpendiculaires à la surface du détecteur. Ce collimateur réalise une projection planaire avec un grossissement 1 :1 de la distribution spatiale du radiotraceur sur le détecteur. Le diamètre et la longueur des trous déterminent l'angle d'acceptance des rayons incidents. L'épaisseur minimale des parois séparant les trous, les septas, étant fixe, plus les trous sont fins, plus la résolution est bonne, mais plus la sensibilité se dégrade. Le collimateur sténopé (pinhole) est constitué d'une plaque percée d'un simple trou, fonctionnant comme l'ancêtre des objectifs photographiques du même nom. L'image de la distribution du radiotraceur est projetée à l'envers à travers le trou sur le détecteur. La sensibilité augmente avec la taille du trou tandis que la résolution





FIGURE 1.10 – Différents systèmes d'imagerie per-opératoire : eZ-scope (Anzai) (droite) MinicamII (Eurorad) (Centre) Sentinella102 (Oncovision) (Gauche)

décroit. Ce collimateur présente l'intérêt d'avoir un champ de vue qui dépend de la distance entre le trou et l'objet à imager. Si la distance entre l'objet source et le trou est plus petite que la distance entre le trou et le photodétecteur, on obtient une image agrandie de l'objet ce qui permet de faire l'imagerie de petites structures anatomiques avec une très haute résolution.

Les deux principales méthodes de détection utilisées pour développer des  $\gamma$ -caméra per-opératoires sont les mêmes que pour les sondes de comptage, à savoir les semi-conducteurs et les détecteurs à scintillation.

Les imageurs miniaturisés basés sur la détection directe des rayonnements  $\gamma$  par des semi-conducteurs utilisent généralement un ensemble de matrices pixelisées constituées d'éléments de CdTe, CdZnTe et de manière plus marginale HgI<sub>2</sub>, chacun relié à une voie électronique indépendante. La résolution spatiale intrinsèque du système est alors définie par la taille des pixels. Un petit pixel permet à la fois d'optimiser la résolution spatiale, mais également de limiter les effets de capture et de recombinaison des électrons et des trous créés par les impuretés du cristal. Il est ainsi possible d'améliorer la résolution énergétique sans compromis d'épaisseur avec l'efficacité de détection. En contrepartie, certains électrons secondaires de haute énergie sont susceptibles de sortir du cristal et d'interagir dans le pixel voisin ce qui crée une incertitude sur la position d'interaction du photon. De plus, un grand nombre de pixels implique un grand nombre de voies à traiter et donc une électronique coûteuse. Ces compromis limitent actuellement la taille latérale des pixels à environ 2 mm pour une épaisseur du semi-conducteur de 5 mm [Tsuchimochi et al., 2003]. Comme pour les sondes de comptage, le principal avantage des  $\gamma$ -caméra per-opératoires élaborées autour de semi-conducteurs est leur résolution énergétique élevée (Tableau 1.4), leur compacité et leur légèreté (environ 800 g sans collimateur pour l'eZ-scope de Anzai) (fig. 1.10).

Les détecteurs à scintillation associent un scintillateur inorganique à un photodétecteur à localisation, dont le rôle est de fournir la position du point d'interaction du rayonnement  $\gamma$  incident à partir de la mesure de la distribution spatiale de la lumière de scintillation. Pour

contrôler l'étalement de cette lumière, qui définit en grande partie les performances spatiales intrinsèques des détecteurs à scintillation, les scintillateurs peuvent être conditionnés sous la forme d'un bloc continu ou d'une matrice pixélisée [Pani et al., 2002]. Les scintillateurs pixélisés offrent l'avantage d'une réponse uniforme sur toute leur surface, ce qui permet d'éliminer les effets de distorsion observés sur les bords des scintillateurs continus dus à la déformation de la distribution de la lumière (absorption ou réflexion). Ces scintillateurs imposent par contre un compromis entre résolution spatiale (définie par la taille du pixel), efficacité de détection (la segmentation du cristal introduit des zones mortes) et résolution énergétique (absorption des photons due aux réflexions multiples à l'intérieur du pixel). Les scintillateurs les plus utilisés pour les imageurs  $\gamma$  miniaturisés sont le NaI(Tl), le CsI(Tl), le CsI(Na), le Yap(Ce), le GSO ou plus récemment le LaBr(Ce), auquel son rendement lumineux (63 ph/keV) et sa densité élevée (5,08 g/cm<sup>3</sup>) confèrent d'excellentes propriétés d'imagerie.

Les premiers photodétecteurs à avoir été intégrés dans des  $\gamma$ -caméra miniaturisées sont les tubes photomultiplicateurs à localisation (PS-PMT pour Position-Sensitive PhotoMultiplier Tube). Les PS-PMTs sont équipés d'une structure particulière de l'étage de dynodes capable de confiner la multiplication des photoélectrons autour de la position d'interaction du photon sur la photocathode. Le nuage d'électrons est ensuite collecté sur une anode croisée et lu par un réseau résistif, qui permet de reconstruire la position du barycentre du spot lumineux par division de charge à partir d'un nombre réduit de voies électroniques (jusqu'à 4) [Soluri et al., 2006; Ménard et al., 1997]. Une autre architecture de tube photomultiplicateur est celle des photomultiplicateurs multi-anodes (MA-PMT, Multi-Anode PhotoMultiplier Tube) qui sont constitués de plusieurs photomultiplicateurs miniaturisés et placés en matrice dans une même structure. Initialement limités par une surface sensible réduite et une forte hétérogénéité de la réponse de ses différentes anodes [Chabert, 1988], ces détecteurs ont connu une forte évolution technologique, notamment sous l'impulsion d'Hamamatsu qui propose aujourd'hui des photomultiplicateurs multi-anodes extrêmement compacts (3 cm d'épaisseur) et de grandes surface (5×5 cm<sup>2</sup>) composés de 8×8 ou 16×16 éléments (Flat panel H8500 et H9500, Hamamatsu). Ce développement a particulièrement contribué à la popularité des MA-PMT en tant que photodétecteurs pour les  $\gamma$ -caméra miniaturisées et de nombreux dispositifs basés sur cette technologie ont été développés et sont actuellement commercialisés (tableau 1.4) [Mathelin et al., 2007; Trotta et al., 2007, 2008; Fernández et al., 2004; Salvador et al., 2007; Netter et al., 2009]. Au delà de leurs dimensions géométriques intéressantes pour l'imagerie miniaturisée, les MA-PMT donnent accès au contenu individuel de chaque pixel, via l'utilisation d'une électronique multi-voies, et donc à la distribution de la lumière de scintillation. Il est ainsi possible de mettre en place des méthodes de reconstruction d'image plus sophistiquées afin d'optimiser les performances de l'imageur (méthode de barycentrage [Pani et al., 2009] ou maximum de vraisemblance [Barrett et al., 2009], réseau de neurone [Marone et al., 2009], modèle analytique de la distribution de la lumière [Cornelio et al., 2011]). D'autres photodétecteurs ont également été utilisés, mais de manière plus marginale, pour développer des  $\gamma$ -caméra miniaturisées. On peut citer les photodiodes à localisation intensifiées (IPSD pour Intensified Position Sensitive Photodiode), qui associent un tube intensificateur d'image lu par une photodiode silicium à localisation [Pitre et al., 2003], les matrices de photodiodes silicium PIN [Gruber et al., 1998] ou les matrices de détecteurs silicium à dérive (SDD pour Silicon Drift Detector) [Busca et al., 2010]. Pour finir, l'arrivée récente des photomultiplicateurs silicium (SiPM pour Silicon PhotoMultipliers) mis au point au cours des années 2000 ouvre la voie au développement de nouvelles gamma-caméras miniaturisées présentant d'excellentes performances pour un encombrement encore plus réduit [Yamamoto et al., 2011; Majewski et al., 2011]

Nom de la caméra	Collim + Détecteur	Champ de vue (mm)	Sensibilité (cps/MBq)	Résolution spatiale (mm)	Résolution en énergie(%)
POCI (IMNC)	Para +CsI(Na) +IPSD	ø40	290	3,9;4,8;7,6 à 1cm;2cm et 5cm	32
MinicamII® (Eurorad)	Para +CdTe	40x40	200 à 1cm	2,46 (théorique)	5-7
eZ-SCOPE® (Anzai)	Para ou PH +CdZnTe	32x32	184	2,3 à 1cm 13,6 à 10cm	8,6
Sentinella 102® (Oncovision)	PH +CsI(Na) +PSPMT	40x40	90-900 à 1cm 27-72 à 10cm <sup>a</sup>	5,4-8,2 à 3cm 10-18 à 10cm <sup>a</sup>	15,9
Intraoperative γ-camera (GE Healthcare)	Para +CdZnTe	40x40	100 à 5cm	5 à 5cm	8
CaroliRes (IPHC)	Para +GSO +MAPMT	50x50	1000	10 à 3cm	45( <sup>57</sup> Co)
IP Guardian 2 (Li-Tech)	Para+CsI(Tl) +MAPMT	49x49	210	2,2 (intrinsèque)	20
SSGC (Haute Res.) (Haute Sensib.) (Tsuchmochi)	Para +CdTe	44.8x44.8	150 1600	1,5 (contact) 3,3 (contact)	6,9
NodeView (IMI)	NaI(Tl) + PSPMT	50x50	270	1.8 à 0.6cm	12
2020tc (Digirad)	CsI(Tl) + Photodiode	212x212	133	18 à 15cm	<14

La sensibilité, la résolution spatiale et la résolution énergétique sont données pour une source de <sup>99m</sup>Tc (rayonnement de 140keV).

<sup>a</sup>Ouvertures de 1mm ; 2,5mm et 4 mm<sup>b</sup>Ouvertures de 0,94mm ; 1,2mm et 2,1 mm

Para = collimateur Parallèle PH = collimateur sténopé

TABLEAU 1.4 – Caractéristiques et performances de différents imageurs γ.

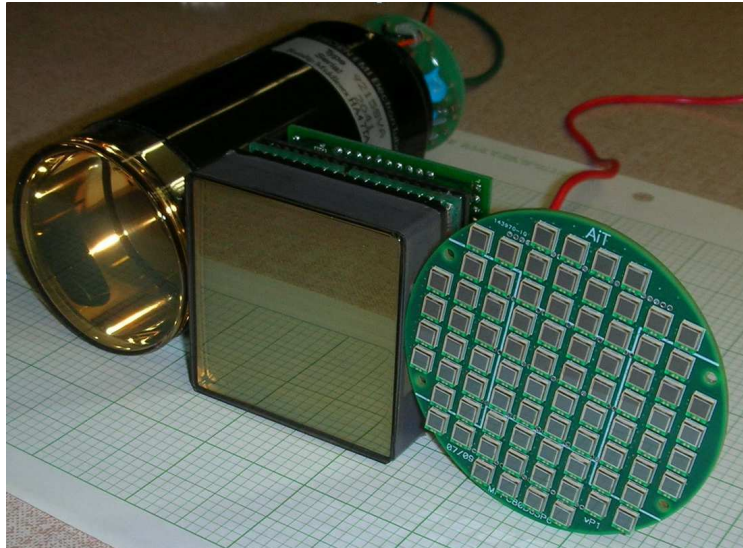


FIGURE 1.11 – Comparaison de 3 générations de photodétecteurs utilisés pour l'imagerie per-opératoire. De gauche à droite : un tube photomultiplicateur, un flat panel (MAPMT Hamamatsu) et une matrice de SiPMs (Hamamatsu).

(fig. 1.11). Nous reviendrons sur les caractéristiques de ce type de détecteur dans le chapitre 2.

### b) Intérêt clinique des $\gamma$ -caméras per-opératoires

Complémentaire des sondes de comptage, l'intérêt des  $\gamma$ -caméras per-opératoires a principalement été évalué dans le cadre du protocole le plus établi de la chirurgie, à savoir, la biopsie du ganglion sentinelle appliquée à de multiples pathologies cancéreuses, comme le cancer du sein [Zavagno et al., 2008], le mélanome [Sim et al., 1986], la prostate [Vermeeren et al., 2011] et des cancers cervico-faciaux [Kovács et al., 2005] ou urologiques [Vermeeren et al., 2009]. Plusieurs études ont tout d'abord cherché à évaluer les performances des  $\gamma$ -caméras miniaturisées pour remplacer la lymphoscintigraphie pre-opératoire [Goto et al., 2005; Vidal-Sicart et al., 2011; Kerrou et al., 2011]. Le réel bénéfice de cette procédure pour le patient est en effet contesté d'autant que l'examen alourdit la durée et le coût du protocole et nécessite un service de radiologie et une  $\gamma$ -caméra grand champ qui ne sont pas disponibles dans tous les centres cliniques. L'utilisation de cette machine se fait de plus en concurrence avec d'autres procédures médicales (scintigraphie osseuse, cardiaque, pulmonaire). Dans ce contexte, l'étude réalisée à l'hôpital Tenon avec la caméra POCI a montré que sur 162 patientes atteintes d'un cancer du sein, l'imageur miniaturisé avait permis de détecter plus de ganglions radioactifs dans le creux axillaire que la lymphoscintigraphie dans 36% des cas, le même nombre dans 39% des cas et un nombre inférieur dans 25% des cas, donnant ainsi une preuve statistique que la caméra per-opératoire est aussi performante qu'une  $\gamma$ -caméra grand champ pour le repérage des ganglions [Kerrou et al., 2011]. Les résultats prometteurs de cette étude et de celles réalisées avec d'autres  $\gamma$ -caméras per-opératoires permettent d'envisager de rendre à l'avenir le protocole du ganglion sentinelle accessible à un plus grand nombre de centres cliniques ne disposant pas de service de médecine nucléaire, et donc à un plus grand nombre de patients. La réalisation de cette procédure en ambulatoire sous anesthésie locale



FIGURE 1.12 – Utilisation de la camera POCI pour le protocole du ganglion sentinelle (gauche) et de Sentinella pour le contrôle de pièces opératoires après exérèse (droite)

est également envisagée, ce qui la rendrait moins lourde pour le patient et l'hôpital [Civantos et al., 2003b].

Dans le cadre de la procédure chirurgicale de biopsie du ganglion, différentes études ont montré que les imageurs per-opératoires, utilisés en complément des sondes de comptage, permettent, grâce à l'amélioration du rapport signal sur bruit, de faciliter l'identification de ganglions placés profondément dans les tissus, proches du point d'injection ou à des positions ectopiques (chaîne mammaire interne ou sus-clavéculaire). Ces ganglions difficilement identifiables par les sondes de comptage, en raison de leur sélectivité spatiale limitée, peuvent entraîner des risques de faux-négatifs et dans de rares cas une rechute ganglionnaire [Mathelin et al., 2006b]. C'est ce que montre l'étude de Vidal-Sicart et al. réalisée sur 20 patients atteints de mélanome, de cancer du sein et de cancer gynécologique, qui grâce à l'utilisation d'un imageur en complément d'une sonde de comptage est passé d'un taux d'exérèse des ganglions de 75% à 95% [Vidal-Sicart et al., 2010] (fig. 1.10). Cette augmentation du taux d'identification de ganglions sentinelles augmente la probabilité de détecter des ganglions métastatiques. L'utilisation de  $\gamma$ -caméra per-opératoires s'est également montrée utile dans certaines études pour réaliser une vérification post-opératoire de la plaie chirurgicale afin de contrôler l'absence de ganglions radioactifs résiduels [Motomura et al., 2005]. Enfin, les différentes études ne montrent pas d'allongement significatif de la durée de la procédure lié à l'utilisation de ce type d'imageur en bloc opératoire.

Au delà du protocole de biopsie du ganglion sentinelle, l'intérêt des  $\gamma$ -caméras per-opératoires a également été évalué de manière préliminaire dans le cadre de la localisation des tumeurs infracliniques mammaires. Paredes et al. ont montré la potentielle utilité de ces imageurs pour le contrôle des marges d'exérèse sur les pièces extraites et pour le contrôle de lésions résiduelles dans le lit d'exérèse [Paredes et al., 2008] (fig. 1.12). Les images prises par la caméra correspondent en effet dans 60% des cas à ce qui est observé par l'analyse histologique des tissus. Cassinello et al. ont également montré l'utilité de ces caméras pour la chirurgie d'adénomes parathyroïdiens [Cassinello et al., 2009]. Sur 20 patients, la mini  $\gamma$ -caméra utilisée par cette équipe (Sentinella 102) a permis de repérer tous les adénomes avec une meilleure résolution et une plus grande facilité qu'en utilisant les sondes de comptage et les gamma-caméra classiques. Enfin quelques études ont été réalisées pour la localisation de



tumeurs osseuses [D’Errico et al., 2002; Ménard et al., 1997].

La détection per-opératoire de radiotraceurs émetteurs  $\gamma$  à l’aide de sonde de comptage a donc prouvé son utilité pour plusieurs protocoles chirurgicaux utilisés en cancérologie et est désormais bien implantée en clinique. L’apparition récente des caméras miniaturisées apporte une capacité de discrimination supplémentaire et complémentaire qui doit permettre de renforcer encore davantage l’efficacité des protocoles de radio-guidage.

#### 1.3.2.4 Les détecteurs $\beta$ per-opératoires

Si les premiers essais de chirurgie radioguidée furent réalisés avec un radionucléide émetteur  $\beta^-$ , ce mode de détection per-opératoire a depuis été en partie délaissé et son utilisation reste pour l’instant marginale. Il connaît cependant un regain d’intérêt grâce au développement des radiotraceurs émetteurs de positon développés pour la TEP comme le  $^{18}\text{F}$ -FDG, mais aussi parce que l’expérience clinique accumulée depuis 20 ans sur le radioguidage per-opératoire isotopique a permis d’identifier les limites de la détection  $\gamma$  et donc l’apport potentiel de la détection  $\beta$ .

##### 1.3.2.4.1 Interêt potentiel et contraintes associés à la détection $\beta$ pour la chirurgie radio-guidée

La détection directe des particules  $\beta$  présente comme principal avantage sa très forte sélectivité spatiale. En effet, le parcours des électrons ou des positons dans les tissus est beaucoup plus faible que la longueur d’atténuation des photons  $\gamma$  à énergie équivalente. Ainsi, le parcours maximum dans l’eau d’un positon émis par un atome de  $^{18}\text{F}$  ( $E_{\text{max}}=650$  keV et  $\langle E \rangle=240$  keV) dans l’eau est de l’ordre de 1 mm (FWTM (Full Width at Tens Maximum) = 1,03 mm) [Levin and Hoffman, 1999]. La détection  $\beta$  est donc une détection de surface qui permet d’être insensible à la fixation non spécifique du traceur placée à distance de la zone d’observation ce qui permet d’accroître fortement le rapport signal sur bruit. Le second avantage du faible parcours des positons dans les tissus est qu’aucune collimation n’est nécessaire ce qui augmente à la fois la compacité et la sensibilité du détecteur. Celle-ci est de plusieurs ordres de grandeur supérieure à celle de la détection  $\gamma$  (sensibilité au contact de l’ordre de 3-40 cps/kBq pour une sonde  $\gamma$  contre plus de 100 cps/kBq pour une sonde  $\beta$ ). Enfin, ce faible parcours implique également que les positons peuvent être absorbés efficacement avec des détecteurs de faible épaisseur (un scintillateur plastique de 1 mm d’épaisseur est suffisant pour absorber toute l’énergie des positon émis par une source de  $^{18}\text{F}$ ). En contrepartie, la détection de surface impose au détecteur d’être extrêmement compact pour pouvoir être inséré facilement dans une plaie opératoire ou utilisé par endoscopie afin d’être positionné à moins d’un millimètre des tissus étudiés [Shimazoe et al., 2011]. Cette forte contrainte instrumentale est l’une des raisons qui limite encore l’utilisation de la détection *in vivo* de particules chargées en imagerie per-opératoire.

Les capacités et contraintes liées à la détection  $\beta$  sont donc complémentaires de celles de la détection  $\gamma$ . En effet, les sondes  $\gamma$  sont capables de localiser des tumeurs radiomarquées placées en profondeur dans les tissus, mais leur faible sélectivité spatiale les rendent moins adaptées pour localiser de petits résidus tumoraux dans la plaie opératoire. A l’inverse, la sensibilité des sondes  $\beta$  doit permettre de définir précisément l’étendue des marges d’exérèse

Nom de la sonde	Réjection du bruit $\gamma$	Détecteur	Champ de vue (mm)	Sensibilité (cps/kBq)	Résolution spatiale (mm)
Equipe Yamamoto	Coïncidence	Plast. scint. +BGO +PMT	Ø8	2.6 (à 5mm)	11 (à 5mm)
Beta Probe (IntraMedical)	Soustraction	Plast. scint. +PMT	Ø5.5	108 (contact)	10 (contact)
Beta Probe (Silicon Instrument)	Soustraction.	Silicium	Ø16	243 (à 1mm)	8 (à 1mm)
Equipe Raylman (sonde)	Soustraction.	Silicium (IISD)	Ø16.5	195 (à 1mm)	-
Equipe Raylman (endoscope)	Soustraction.	Silicium (SBD)	Ø3	195 (à 1mm)	3 (à 0.5mm)
Equipe Raylman (sonde)	Non	Plast. scint. +PMT	Ø3,2	9,9 (à 2mm)	3,4 (à 2mm)

Plast. scint. = Plastique scintillant

TABLEAU 1.5 – Caractéristiques et performances de différentes sondes de comptage  $\beta$ .

et de contrôler la présence de lésions résiduelles dans les berges de la plaie opératoire, aidant ainsi à réaliser une chirurgie la plus précise, complète et conservative possible.

#### 1.3.2.4.2 Les sondes de comptage $\beta$

Les sondes de comptage sont les premiers dispositifs à avoir été développés pour la détection de positons. Comme pour les sondes de comptage  $\gamma$ , elles ont en général la forme et les dimensions d'un stylo pour pouvoir être facilement manipulées et insérées dans des plaies chirurgicales étroites. Quelques exemples de sondes de comptage  $\beta$  ayant été développées, et pour certaines commercialisées, sont présentés dans le tableau 1.5.

##### a) Les technologies de détection per-opératoire des positons

Contrairement aux rayonnements  $\gamma$  monoénergétiques, la désintégration  $\beta$  est associée à un spectre d'émission continu allant d'une énergie nulle à une énergie maximale comprise entre 500 keV et 2 MeV pour les radionucléides émetteurs de positons utilisés en médecine nucléaire (cf. §1.1). Au delà de la compacité, le principal critère de performance des sondes  $\beta$  est donc leur capacité à détecter des positons de basse énergie qui va conditionner directement leur sensibilité de détection. Si le premier détecteur  $\beta$  utilisé en 1949 pour le radioguidage était un compteur Geiger-Müller miniaturisé, cette technologie a depuis été abandonnée. Comme pour les sondes  $\gamma$ , on distingue aujourd'hui deux familles de détecteur : la détection directe via des détecteurs à semi-conducteur et la détection indirecte via un couplage scintillateur-photodétecteur.

Les électrons et positons ayant un parcours dans la matière beaucoup plus court que

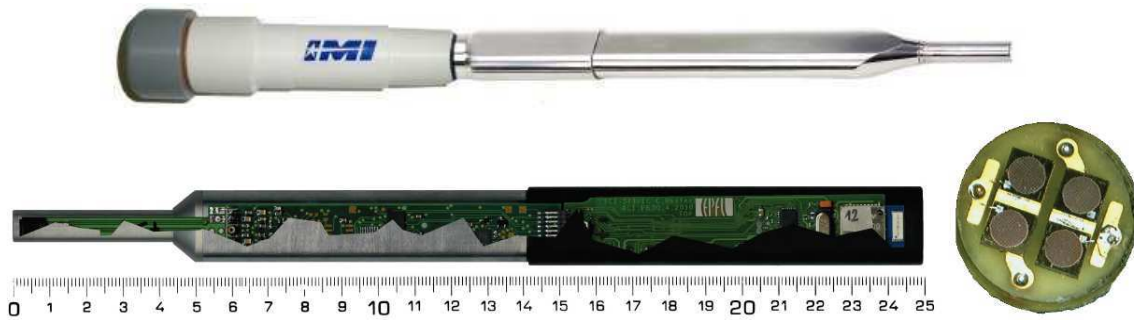


FIGURE 1.13 – Exemple de sondes de comptage beta per-opératoire : Beta probe (IntraMedical Imaging) (haut) et prototype de sonde basée sur des SiPMs [Mester et al., 2011] (bas)

la longueur d'atténuation des photons  $\gamma$ , on utilise généralement des détecteurs à semi-conducteur silicium de faible épaisseur beaucoup moins denses que le CdTe ou le CdZnTe. Le silicium ayant un  $Z$  plus faible, il présente également l'avantage de limiter le phénomène de rétrodiffusion des particules chargées dans le détecteur. Ces détecteurs sont en général construits sur le principe d'une jonction PN (assemblage de deux cristaux de silicium dopé P et N) avec une interface d'entrée la plus fine possible pour limiter les pertes d'énergie de la particule chargée et une zone de déplétion suffisamment épaisse pour absorber intégralement son énergie [McGregor, 2012]. Deux technologies de fabrication sont généralement utilisées : les SBD (Surface Barrier Detector) sont basés sur la création d'une jonction Schottky entre un cristal de silicium dopé p ou n et une fine couche (80 à 200 nm) d'Or ou d'Aluminium. Les IISD (Ion Implanted Silicon Detector) sont constitués de silicium dopé p ou n sur lequel une fine couche du dopant opposé est implanté thermiquement ce qui permet d'obtenir une interface d'entrée très fine (environ 50 nm). Ces deux types de détecteur silicium présentent des performances proches, mais l'absence d'une couche métallique chez les IISD les rend moins sensibles à la lumière. En l'absence de gain interne, le seuil de détection de ces détecteurs silicium est toutefois limité entre 25 et 60 keV, malgré l'utilisation d'électroniques de lecture bas bruit. Ces détecteurs demeurent néanmoins les plus adaptés pour développer des sondes mono-pixel très sensibles [Raylmann, 2000; Raylman and Hyder, 2004].

Les détecteurs  $\beta$  à scintillation utilisent des scintillateurs organiques sous forme plastique, constitués de molécules à base de carbone, d'oxygène et d'hydrogène, qui possèdent donc un  $Z$  équivalent et une densité faibles. Ces propriétés les rendent parfaitement adaptés à la détection de particules chargées, même avec de faibles épaisseurs (inférieures au millimètre), tout en étant peu sensibles aux rayonnements  $\gamma$ . Les scintillateurs organiques sont souvent couplés à un tube photomultiplicateur [Daghighian et al., 1994; Raylman and Wahl, 1994]. Compte tenu de l'encombrement des PMTs, la lumière est généralement guidée vers le système de photodétection via un guide optique, qui entraîne une dégradation de la collection de la lumière et donc une perte de sensibilité aux positons de faible énergie [Hoffman et al., 1999]. Les photodétecteurs silicium de type PIN ou à avalanche, plus compacts, seraient potentiellement plus adaptés à un couplage direct avec le scintillateur, mais l'absence ou le faible gain interne ne permet pas de détecter des niveaux de lumière inférieurs à quelques dizaines de photoélectrons. Le récent développement des photomultiplicateurs silicium, qui possèdent un gain comparable aux photomultiplicateurs basés sur la technologie du vide, permet de dépasser cette limite. Mester et al. ont ainsi proposé une sonde de comptage  $\beta$  basé sur un scintillateur plastique lu en coïncidence par deux SiPMs afin de réduire l'influence du bruit d'obscurité [Mester et al., 2011] (fig. 1.13).



En situation clinique, la détection des positons est contaminée par l'interaction dans le détecteur des  $\gamma$  de 511 keV issus de l'annihilation des positons dans les tissus. La contribution de ces photons au signal détecté peut être importante car ils peuvent provenir de zones éloignées du détecteur et ainsi génère un flux dans le détecteur beaucoup plus important que celui des positons. Comme nous l'avons vu précédemment, la partie sensible des sondes est donc généralement élaborée dans des matériaux de faible numéro atomique, comme les plastiques scintillants, ou à partir de faibles épaisseurs de silicium qui favorisent les interactions des positons mais limitent l'absorption des photons  $\gamma$ . Si les lésions recherchées sont localisées proches de zones d'accumulation non-spécifiques du traceur (cerveau, cœur, foie, vessie,...), cette sélection passive des positons est insuffisante. Deux stratégies de discrimination active peuvent alors être mises en œuvre pour éliminer le bruit de fond  $\gamma$ . La première méthode consiste à détecter en coïncidence le positon et l'un des deux  $\gamma$  d'annihilation. Les sondes utilisant ce mode de réjection sont basées sur un montage phoswich où un scintillateur de bas Z et de faible densité sensible aux  $\beta$  est assemblé à un scintillateur inorganique plus dense, comme le BGO et le GSO, sensible aux rayonnements  $\gamma$  d'annihilation. Ces deux scintillateurs sont lus par un photodétecteur commun. La discrimination de leurs contributions respectives se fait alors par une analyse de leurs temps de décroissance différents. Lorsqu'une interaction  $\beta$  se produit dans le premier détecteur, elle n'est validée que si un signal provenant de l'autre détecteur a été enregistré dans la même fenêtre temporelle. Ce type de montage présente l'intérêt de discriminer en temps réel les événements de signal des événements de bruit. En revanche, pour obtenir une bonne efficacité de coïncidence, il est nécessaire d'utiliser un scintillateur inorganique de volume important, ce qui diminue la compacité de la sonde. Le flux gamma étant très élevé, il est également généralement nécessaire d'appliquer un haut seuil de détection afin de limiter le temps mort de l'acquisition, ce qui dégrade la sensibilité (de l'ordre de 2,6 cps/kBq) [Yamamoto et al., 2004, 2005]. La seconde stratégie consiste à estimer la contamination  $\gamma$  à l'aide d'un second détecteur témoin blindé aux particules  $\beta$ . On procède alors à la soustraction du taux de comptage de chacun des détecteurs après une pondération adéquate pour obtenir le signal  $\beta$  pur [Daghighian et al., 1994; Raylman and Hyder, 2004]. Cette méthode différentielle présente l'inconvénient de sommer les erreurs statistiques de comptage de chacun des détecteurs, ce qui diminue le rapport signal-sur-bruit. Elle nécessite également une estimation précise du facteur de pondération. En revanche, la contrainte sur les dimensions des scintillateurs est plus faible ce qui permet de réaliser des sondes compactes tout en conservant une très bonne sensibilité.

### **b) Les premières évaluations cliniques des sondes de comptage $\beta$**

Peu d'études ont été réalisées sur l'intérêt et les performances des sondes de comptage  $\beta$  dans un cadre clinique. En revanche, ces sondes ont fait l'objet de plusieurs études pré-cliniques. Les sondes  $\beta$  étant destinées à être utilisées en association avec les sondes  $\gamma$  per-opératoire, ces articles étudient leurs performances relatives, principalement pour la détection de foyers tumoraux à l'aide de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Strong et al. ont ainsi réalisé une étude sur 15 tumeurs d'origines différentes (sein, pancréas, cancer gastrique et carcinome de cellules squameuses) injectées dans des rats, qui montre que les taux de comptage entre la sonde  $\gamma$  et la sonde  $\beta$  sont corrélés ( $R=0,8$ ) et donnent des ratio tumeur/bruit de fond équivalent (environ 5 pour les tumeurs gastrique et jusqu'à presque 20 pour les tumeurs du sein)[Strong et al., 2009]. La sonde  $\beta$  présente en revanche une très bonne spécificité car elle ne permet de détecter que des tissus proches de la sonde et possède donc une bien meilleure sélectivité

spatiale. Les études de Gonzales et al. portent sur la détection de tumeurs et de ganglion lymphatique métastatiques chez le rat [Gonzalez, 2011*b,a*]. Elles montrent une plus grande sensibilité des sondes  $\beta$  par rapport à l'imagerie TEP, car 8 tumeurs et 44 ganglions ont été détectés en plus de ceux repérés par la caméra. Enfin, l'étude de Garcia-Parra et al. réalisée sur 13 tumeurs et 17 ganglions lymphatiques chez le rat, montre la supériorité de la sonde  $\beta$  par rapport à la sonde  $\gamma$  pour la détection des tumeurs primaires ( $\beta$  : 100%,  $\gamma$  : 84,6%), de ganglions ( $\beta$  : 100%,  $\gamma$  : 37,5%), mais surtout pour celle de petits résidus tumoraux ( $\beta$  : 100%,  $\gamma$  : 8,4%). Ce résultat s'explique encore une fois par la meilleure sélectivité spatiale de la sonde qui lui permet de s'affranchir de la fixation du radiotraceur en profondeur [Garcia-Parra et al., 2011].

Au delà des études précliniques, quelques résultats cliniques de l'utilisation de sondes  $\beta$  per-opératoire ont également été rapportés. L'efficacité de la résection de tissus tumoraux guidée par une sonde  $\beta$  a également été évaluée avec succès pour une métastase de mélanome dans le cou [Essner et al., 2002] et pour des mélanomes récurrents [Franc et al., 2005]. Cette dernière étude réalisée sur 19 patients injectés avec 14,6 mCi de  $^{18}\text{F}$ -FDG a permis de repérer des reprises de mélanome avec une sensibilité de 89% et une spécificité de 100%. Toutefois, l'étude la plus complète est celle de Piert et al. qui a évalué les performances d'une sonde positon pour le repérage de foyers tumoraux chez 17 patients avec des pathologies très diverses (carcinomes du système digestif, mélanomes, cancer du sein, métastase de la thyroïde)[Piert et al., 2007]. Cette étude a mis en évidence des ratios tumeur/bruit de fond de  $6,6 \pm 4,8$  très supérieurs au ratio de 1,5 considéré comme étant le seuil de discrimination des tissus tumoraux et des tissus sains. Piert et al. rapportent également que 4 foyers tumoraux invisibles ou difficiles à distinguer sur les images TEP furent repérés par la sonde. Cette étude donne donc une première preuve clinique de l'utilité des sondes  $\beta$  per-opératoires. De nombreuses autres études seront cependant nécessaires pour définir les indications précises d'utilisation de ces sondes.

La détection  $\beta$  présente un intérêt potentiel important pour l'aide à la chirurgie radioguidée et notamment pour le contrôle per-opératoire des berges de l'exérèse, intérêt que certaines études ont commencé à évaluer. Cependant, les sondes de comptages  $\beta$  souffrent des limites inhérentes aux technologies mono-pixel discutés précédemment pour la détection  $\gamma$ . Plusieurs études soulignent ainsi l'intérêt de l'imagerie pour renforcer encore davantage l'impact de la détection  $\beta$  per-opératoire : amélioration du rapport signal-sur-bruit (discrimination spatiale du signal et du bruit de fond radioactif), augmentation de la sensibilité sans perte de sélectivité spatiale (champ de vue plus grand) et rapidité d'exploration de la plaie opératoire [Piert et al., 2007].

#### 1.3.2.4.3 Les imageurs $\beta$

Les imageurs per-opératoire  $\beta$  font l'objet de développements depuis un peu moins de vingt ans [Tornai et al., 1996], mais aucun n'a pour l'instant encore atteint le stade de l'évaluation clinique. Bien que peu d'équipes se soient penchées sur le développement de ce type de détecteur, de nombreux prototypes ont été mis en œuvre en s'appuyant notamment sur l'apparition de nouvelles technologies de détection. Le tableau 1.6 présente une liste non-exhaustive de quelques développements.

Nom de la caméra	Détecteur	Champ de vue (cm <sup>2</sup> )	Sensibilité (cps/kBq)	Résolution spatiale (mm)
Equipe Levin	CaF <sub>2</sub> (Eu) +BGO+PMMA	1,2	230 (contact)	0.5
Equipe Tipnis	M.C.CsI(Tl) +CCD	25	216 (contact)	-
Equipe Thacker	M.C.CsI(Tl) +EMCCD	2,7 ou 6	-	0.05
Equipe Lauria	Silicium +Medipix2	2	350	0,23 (contact)
TRIOP	Fib. scint.+PMMA	2,3 ou 5	217 (contact)	1.6 (contact)
Equipe Visvikis	CCD	0,98 ou 4,4	75	0.132 ou 0.176 (contact)
Equipe Heckathorne	Plast. scint. +SiPM	1,5	360 (contact)	2.1
Equipe Liu	Plast. scint. +GSO +MAPMT	2,5	78 à 194 (contact)	2
Equipe Yamamoto	CaF <sub>2</sub> (Eu) +PSPMT	3,1 ou 12,5	0.5 et 0.8 (contact)	-
Equipe Gamelin	Fib. scint. +PSPMT	0,27	3 (à 1,5mm)	-
Fingertip Stolin	Plast. scint. +SiPM	1,7	108 (contact)	2,5

Plast. scint. = Plastique scintillant Fib. scint. = Fibre scintillante M.C.CsI(Tl) = CsI(Tl) à microcolonnes.

TABLEAU 1.6 – Caractéristiques et performances de quelques imageurs  $\beta$  per-opératoires.

### a) Les premiers prototypes d' imageurs $\beta$ per-opératoires

Les imageurs  $\beta$  étant principalement destinés à la définition et au contrôle des marges d'exérèse, ils doivent absolument pouvoir être introduits et manipulés directement dans la plaie opératoire, contrairement aux imageurs  $\gamma$ . L'extrême compacité du dispositif de détection est donc un paramètre clef du développement des imageurs  $\beta$  dont les surfaces sensibles sont généralement inférieures à 5 cm<sup>2</sup>.

Comme pour les sondes de comptage, les imageurs basés sur la détection directe des positons utilisent des détecteurs silicium basé sur une hétérojonction. La bonne maîtrise actuelle des technologies silicium permet en effet de créer des détecteurs pixelisées avec des géométries de pixels et de matrices variées. La difficulté principale associée à l'utilisation de ces détecteurs est liée à la lecture des signaux des différents pixels. Certains groupes ont, par exemple, proposé des détecteurs per-opératoires destinés à l'origine pour l'autoradiographie et élaborés autour de matrices équipées de pixels inférieurs à 100  $\mu\text{m}$  [Visvikis and MacDonald, 1999; Lauria et al., 2007]. Ces géométries permettent d'atteindre d'excellentes résolutions spatiales de l'ordre de 200  $\mu\text{m}$  (pas forcément adaptées à la précision du geste opératoire), mais imposent en contrepartie une électronique complexe pour gérer le grand nombre de pixels. La caméra développée par Lauria et al. s'appuie sur une matrice de 256×256 pixels de silicium de 55×55  $\mu\text{m}^2$  et 300  $\mu\text{m}$  d'épaisseur couplée directement à l'ASIC MEDIPIX2

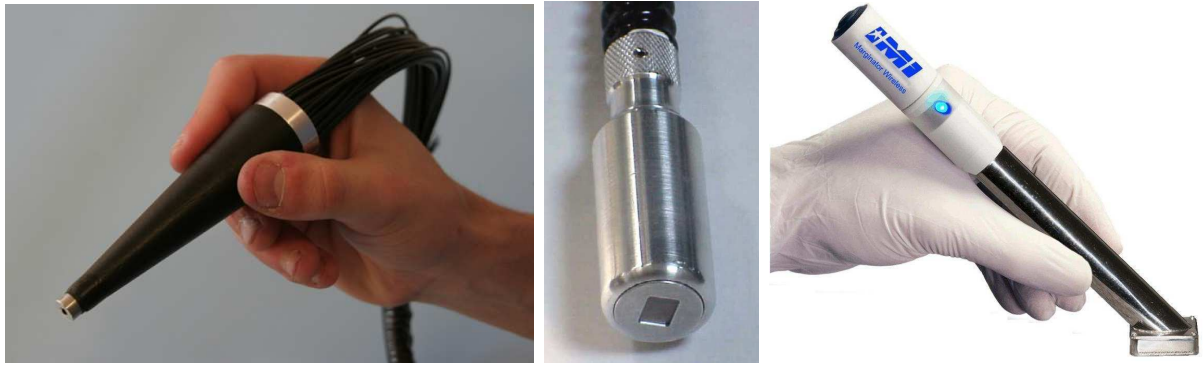


FIGURE 1.14 – Imageurs beta per-opératoires : Sonde TRIOP (référence) (gauche), Sonde EMCCD (Shestakova et al.) (centre) et sonde Marginator (IntraMedical Imaging) (droite)

capable de gérer indépendamment chacune des cellules. La taille de la carte associée à cette électronique contraint toutefois la taille du détecteur à des dimensions extérieures minimales ( $35 \times 50 \text{ mm}^2$ ) peu adaptées à une introduction dans des plaies chirurgicales étroites. La sonde proposée par Visvikis et al. s'appuie sur un détecteur silicium basé sur une technologie CCD (Charge-Coupled Device). Cette technologie, couramment utilisée dans les capteurs photographiques, consiste à maintenir les charges développées dans chaque pixel grâce à un puit de potentiel puis à les transférer le long des lignes de la matrice par le jeu de variations de potentiel cycliques appliquées aux grilles (bandes conductrices placées perpendiculairement aux lignes) afin de les numériser une par une. Ce système possède un bruit d'obscurité qui augmente fortement avec la température et impose donc d'appliquer un seuil élevé sur le signal ce qui fait chuter l'efficacité de détection (de 75 cps/kBq à 27 cps/kBq entre 20 °C et 37 °C). Cette sensibilité à la température est un inconvénient majeur dans un cadre per-opératoire et ne peut être corrigée qu'en plaçant un module Peltier au contact du détecteur, au prix de sa compacité. D'autres équipes utilisent des détecteurs avec des pixels d'environ  $1 \times 1 \text{ mm}^2$  ce qui permet d'utiliser une électronique beaucoup plus simple à mettre en œuvre [Tornai et al., 2002; Huh et al., 2005]. Enfin, plusieurs méthodes de détection directe des positons basées sur d'autres technologies silicium sont également disponibles, même si celles-ci n'ont pas encore été mises en œuvre pour le développement d'imageurs per-opératoires. On peut ainsi citer les capteurs basés sur la technologie CMOS (Complementary Metal-Oxyde Semiconducteur) qui intègre une partie du traitement du signal directement dans le silicium à côté de la jonction [Caccia et al., 2006] ou encore les photodiodes à avalanche à localisation qui ont récemment été implémentées dans un système d'imagerie dédié à l'analyse de puces microfluidiques [Dooraghi et al., 2013]. De manière générale, plusieurs travaux préliminaires ont montré que les détecteurs silicium étaient difficiles à mettre en œuvre dans un contexte opératoire. Ils sont notamment plus sensibles aux différentes sources de bruit électromagnétique extérieures et sont très influencés par le couplage capacitif avec les tissus biologiques [Clinthorne et al., 2011].

La plupart des imageurs à scintillation développés pour la détection  $\beta$  sont basés sur le couplage d'un scintillateur et d'un faisceau de fibres optiques à un photomultiplicateur sensible à la position (MA-PMT ou PS-PMT). L'utilisation d'un guide permet de délocaliser le système de photodétection en dehors de la plaie opératoire pour minimiser l'encombrement de la sonde. On peut ainsi citer la sonde TRIOP (Tumor Resection Intra Operative Probe), développée par le laboratoire IMNC, dont les fibres plastiques scintillantes et claires sont agencées en cercle autour de l'outil d'exérèse [Bogalhas et al., 2009] (fig. 1.14) ou encore la

sonde développée par Gamelin et al., dont les fibres optiques plastiques sont placées de part et d'autre d'un imageur OCT endoscopique [Gamelin et al., 2009]. Cependant, comme pour les sondes de comptage, l'utilisation d'un guide optique de grande longueur implique une perte importante de la lumière de scintillation et donc de la sensibilité. Liu et al. ont ainsi proposé de s'affranchir du faisceau de fibres en couplant directement le plastique scintillant au MA-PMT via des cristaux de GSO destinés à la détection des  $\gamma$  d'annihilation pour la rejection du bruit de fond  $\gamma$  par coïncidence [Liu et al., 2003]. Si ce système permet de récupérer d'avantage de lumière, améliorant ainsi potentiellement la résolution et la sensibilité, le mode de réjection choisi ne permet pas, en revanche, d'obtenir une très bonne sensibilité. De plus, le couplage direct avec le MA-PMT impose des dimensions pour la sonde qui ne sont pas parfaitement adaptées à une utilisation per-opératoire. Une autre solution pour limiter les effets des pertes lumineuses consiste à utiliser des scintillateurs dont le rendement lumineux est plus important que celui du plastique, tel que le  $\text{CaF}_2(\text{Eu})$  [Hoffman et al., 1999; Tornai et al., 1996; Levin et al., 1996; Yamamoto et al., 1997] ou encore le  $\text{CsI}(\text{Tl})$  [Tornai et al., 2001]. Ce dernier scintillateur présente de plus l'avantage de pouvoir croître sous forme de microcolonnes qui guident la lumière de scintillation vers les fibres et limitent la dispersion de la lumière pour améliorer la résolution spatiale. La plupart de ces dispositifs d'imagerie  $\beta$  per-opératoires mettent en œuvre une méthode de réjection du bruit de fond  $\gamma$  par coïncidence [Levin et al., 1996; Hoffman et al., 1999] ou par soustraction [Bogalhas et al., 2009; Gamelin et al., 2009].

Pour améliorer encore la sensibilité des détecteurs, certaines équipes utilisent des photodétecteurs semi-conducteurs qui possèdent une efficacité de détection bien supérieure au photomultiplicateurs ( $>60\%$ ). Les capteurs CCD sont, par exemple, capables de stocker les électrons créés par les photons incidents dans le silicium pendant un temps d'intégration [Tipnis et al., 2004]. Il n'est alors plus possible de distinguer chaque événement, mais l'accumulation de leur signal permet de créer une image de la distribution de la radioactivité. L'utilisation de ce type de détecteur impose cependant que le scintillateur et le guide optique conservent la position d'interaction car aucun calcul de barycentrage de la distribution de la lumière produite par un événement n'est possible. La résolution dépend donc de la résolution du scintillateur  $\text{CsI}(\text{Tl})$  à microcolonnes, de la taille des fibres du faisceau et bien sûr de la résolution du détecteur. Une évolution récente de ces détecteurs consiste à utiliser des CCDs à multiplication d'électrons (EMCCD) au sein duquel un registre de multiplication a été rajouté afin d'amplifier le nombre de photoélectrons par un processus d'ionisation par impact [Thacker et al., 2008; Singh et al., 2009]. Ceci permet d'améliorer la sensibilité aux faibles flux de lumière et donc d'acquérir des images à une fréquence plus importante. Dans ce système, l'EMCCD étant placé à l'extrémité du faisceau de fibres dans un boîtier avec une température régulée, la sensibilité à la température n'est plus une contrainte comme c'était le cas pour la sonde développée par Visvikis et al [Visvikis and MacDonald, 1999] (fig. 1.14). L'utilisation des technologies CCD rend par contre très difficile l'implémentation de méthodes de réjection du bruit de fond  $\gamma$ .

La principale avancée dans le domaine de la détection per-opératoire des positons est l'intégration des photomultiplicateurs silicium. Ces photodétecteurs possèdent une efficacité de détection généralement supérieure aux photomultiplicateurs basés sur la technologie du vide (supérieure à 30% dans le bleu), un gain comparable (de  $10^5$  à  $10^6$ ) et les avantages de compacité et de robustesse des détecteurs silicium. Ils sont de plus utilisables à température ambiante. Les photomultiplicateurs silicium peuvent donc être directement couplés au scintillateur à l'intérieur de la tête de détection, s'affranchissant ainsi des fortes pertes de lumière

générées par le guide de fibres optiques. Cette approche a été proposée par Heckathorne et al. dans son imageur  $\beta$  actuellement commercialisé par IntraMedical Imaging [Heckathorne et al., 2008] (fig. 1.14) et Stolin et al. avec son prototype conçu pour être placé directement à l'extrémité du doigt du chirurgien [Stolin et al., 2010]. L'utilisation de la technologie SiPM permet à ces systèmes d'atteindre une résolution d'environ 2 mm pour une sensibilité variant de 108 cps/kBq à 360 cps/kBq.

A notre connaissance, très peu d'études cliniques ont été réalisées sur des imageurs  $\beta$  per-opératoires. Seules les sondes de Gamelin et al. et Thacker et al. ont été évaluées en clinique ou en pré-clinique. La sonde basée sur des EMCCD de Thacker et al. a été évaluée sur 8 lapins auxquels des cellules cancéreuses avaient été injectées dans la langue [Singh et al., 2009]. L'étude montre que les tumeurs, d'une taille variant de 99 à 168 mm<sup>2</sup> peuvent être détectées et que la sonde est capable de discriminer une activité d'environ 100 nCi/cm<sup>3</sup>. L'étude menée avec la sonde de Gamelin et al. a été réalisée sur des pièces opératoires fraîches extraites de 10 patientes pour lesquelles une tumeur des ovaires était soupçonnée [Yang et al., 2011]. Cette étude a montré que la partie radio-isotopique de la sonde pouvait distinguer les tissus tumoraux pour un rapport d'activité avec les tissus sains supérieur à 4 fois celle de tissus sains. De plus une bonne corrélation entre les résultats d'activité et les images OCT ont été obtenus.

En conclusion, bien que de nombreuses méthodes aient été mises œuvre pour le développement d'imageurs positon per-opératoires, aucune ne s'est pour l'instant imposée comme la technique de référence. L'arrivée des SiPMs ouvre toutefois des perspectives très intéressantes pour optimiser les performances et la compacité des futurs imageurs  $\beta$ .

#### **b) Vers de nouveaux systèmes d'imagerie $\beta$ per-opératoire basés sur les SiPMs**

La détection per-opératoire radioguidée de tumeurs est aujourd'hui une technique d'aide à la chirurgie bien établie qui a prouvé son utilité grâce aux sondes de comptage et aux imageurs  $\gamma$  dans le cadre de plusieurs protocoles importants de traitement du cancer, tel que la biopsie du ganglion sentinelle. Le développement récent de nouveaux traceurs émetteurs de positon a renforcé l'intérêt de la détection  $\beta$  per-opératoire comme une technique complémentaire capable d'étendre le champ d'applications de la chirurgie radio-guidée. Elle doit notamment permettre d'accroître la précision du geste chirurgical en facilitant le repérage de petits résidus tumoraux. Ce projet de thèse s'inscrit dans ce contexte et propose de profiter de la percée instrumentale créée par les photomultiplicateurs silicium en termes de performances de détection et de compacité pour développer deux nouvelles sondes per-opératoires pour la détection des positons. L'approche bimodale proposée associe un imageur de petites dimensions, destiné à localiser avec une grande sensibilité les foyers tumoraux, et une sonde de comptage, conçue pour être directement couplée à l'outil d'exérèse du chirurgien afin de le guider dans l'ablation des zones de fixation préalablement identifiées par l'imageur.



# Chapitre 2

## Caractérisation de photomultiplicateurs silicium pour le développement de nouvelles sondes positon per-opératoires

Le premier chapitre a introduit l'intérêt de la détection per-opératoire  $\beta$  pour renforcer la précision des protocoles de radio-guidage utilisés pour assister la chirurgie de nombreuses pathologies cancéreuses. Parmi les technologies de détection actuellement disponibles, les photomultiplicateurs silicium (SiPM pour Silicium PhotoMultiplier) sont les plus prometteurs pour satisfaire aux contraintes instrumentales fortes imposées par cette application et introduire ainsi une avancée significative en terme de performances et de miniaturisation. C'est dans ce contexte que s'inscrit mon travail de thèse dont l'objectif est d'étudier les potentialités des SiPMs pour développer une nouvelle génération de détecteur  $\beta$  per-opératoire.

Avant de décrire en détail dans le chapitre 4, la méthodologie et l'approche instrumentale retenues pour ces développements, le chapitre 2 va introduire le principe de fonctionnement, les avantages et les limites des SiPMs pour la mesure de la lumière de scintillation dans un cadre per-opératoire. Ce chapitre s'appuie à la fois sur une étude bibliographique et sur une campagne de mesures visant à établir les caractéristiques intrinsèques de quelques modèles de SiPMs actuellement commercialisés. Ces mesures avaient notamment pour but de quantifier précisément l'impact de la géométrie du SiPM (taille et nombre de cellules) et de ses paramètres de contrôle (tension d'alimentation et température) sur ses performances, en termes de gain, d'efficacité de détection et de bruit. Les résultats expérimentaux obtenus ont également servi à alimenter les études théoriques destinées à optimiser la géométrie des futures sondes per-opératoire (cf. chap. 3).

### 2.1 Les SiPMs en détails

L'utilisation de photodiodes à avalanche fonctionnant en mode Geiger a fait l'objet de nombreuses recherches dans les années 60-70 [Mcintyre, 1961; Haitz, 1964], mais ce n'est qu'au début des années 2000 que le concept proposant d'assembler en parallèle un grand nombre de ces photodiodes pour réaliser un détecteur a été proposé [Golovin and Saveliev, 2004].



Cette nouvelle architecture de photodétecteur, nommée SiPM, a suscité un fort enthousiasme et de nombreux développements et améliorations ont depuis été réalisés.

Les SiPMs sont des détecteurs de bas niveau de lumière qui présentent des performances comparables ou supérieures à celles des tubes photomultiplicateurs fonctionnant sur la technologie du vide. Ils sont ainsi capables de détecter des intensités lumineuses jusqu'au photon unique grâce à un rapport signal sur bruit élevé (gain de  $10^5$  à  $10^6$ ). Ils possèdent également une très bonne résolution temporelle (50-100 ps) et une efficacité de détection supérieure à la plupart des photomultiplicateurs dans une gamme de longueurs d'onde allant du rouge au bleu ( $\sim 40\%$  de 430 à 480 nm et  $25\%$  de 480 à 550 nm). Les autres avantages des SiPMs sont leur grande compacité (épaisseur du substrat de silicium inférieure à  $500\ \mu\text{m}$ ), leur faible tension d'alimentation ( $< 100\text{V}$ ), leur consommation très réduite ( $< 100\ \mu\text{W}/\text{mm}^2$ ), leur robustesse et leur insensibilité aux champs magnétiques jusqu'à 15T. Les SiPMs peuvent également être assemblés en matrices de tailles et de formes différentes pour développer des détecteurs adaptés à un large spectre de finalités. Enfin, la production des SiPMs est basée sur une technologie silicium, ce qui devrait rapidement rendre leur coût très compétitif par rapport aux autres technologies (actuellement environ  $200\ \text{€}/\text{cm}^2$ ). Le tableau 2.1 résume et compare les performances des SiPMs par rapport à d'autres photodétecteurs.

		Technologie du vide			Technologie semi-conducteurs		
		PMT	HPD	MC-PMT	PN, PIN	APD	SiPM
Efficacité de détection	bleu	20%	20%	20%	60%	50%	40%
	vert-jaune	40%	40%	40%	80-90%	60-70%	25%
	rouge	$< 6\%$	$< 6\%$	$< 6\%$	90-100%	80%	10%
Résolution temporelle /10pe		100ps	100ps	10ps	$10^{\text{eme}}$ de ns	quelques ns	quelques ps
Gain		$10^6$	$3-8 \cdot 10^3$	$10^6-10^7$	1	200	$10^6$
Tension d'alimentation		1kV	20kV	3kV	10-100V	100-500V	$< 100\text{V}$
Utilisation dans un champ magnétique		$< 10^{-3}\text{T}$	champ axiale 4T	champ axiale 2T	insensible	insensible	insensible
Niveau de signal détectable		1 p.e.	1 p.e.	1 p.e.	100 p.e.	10 p.e.	1 p.e.
Caractéristiques mécaniques		fragile, encombrant		compacte	compacte et robuste		

TABLEAU 2.1 – Tableau comparatif des performances typiques de différentes technologies de photo-détection : tubes photomultiplicateurs (PMT), photodiodes hybrides (HPD), photomultiplicateurs à micro canaux (MC-PMT), photodiodes PIN, photodiodes à avalanche (APD) et SiPMs.

L'évolution technologique des SiPMs est actuellement en plein essor. Les paramètres électriques comme le bruit et ses phénomènes associés (cross-talk et afterpulses), la dépendance à la température ainsi que la plage dynamique sont, par exemple, en perpétuelle

amélioration afin d'obtenir une optimisation parfaite des paramètres de détection pour différentes finalités. L'évaluation de ces capteurs s'étend en effet aujourd'hui à un large spectre d'applications : physique des hautes énergies (ILC, upgrade de CMS), astrophysique (RICH, DIRC, EUSO), détecteurs de neutrinos (T2K) et imagerie médicale (TEP par temps de vol, TEP-IRM, spectroscopie de fluorescence) [Seifert et al., 2012; Kato et al., 2013; Tyndall et al., 2012; Yoon et al., 2012; Kolb et al., 2010]. Des travaux préliminaires sont également en cours pour mettre en œuvre ces capteurs dans des systèmes d'imagerie per-opératoire, mais aucune sonde radio-isotopique basée sur cette technologie n'a encore, à notre connaissance, été validée cliniquement [Mester et al., 2011; Majewski et al., 2011; Heckathorne et al., 2008]. Plusieurs contraintes, comme la sensibilité des performances à la température ou le bruit d'obscurité très élevé doivent en effet être maîtrisés avant d'obtenir un imageur complètement opérationnel en bloc opératoire.

Le principe de fonctionnement, les caractéristiques intrinsèques et les pistes d'évolution technologique des SiPMs vont être maintenant présentés en détail.

### 2.1.1 Principe de fonctionnement

Un photomultiplicateur silicium est constitué d'une matrice de cellules connectées en parallèle sur un substrat commun de silicium (fig. 2.1). Ces cellules sont composées d'une photodiode à avalanche fonctionnant en mode Geiger (GM-APD) et d'une résistance de quenching  $R_Q$ . Selon l'une des structures les plus utilisées, chaque cellule est constituée d'un substrat de silicium fortement dopé (p+) qui forme un contact ohmique, sur lequel est déposé

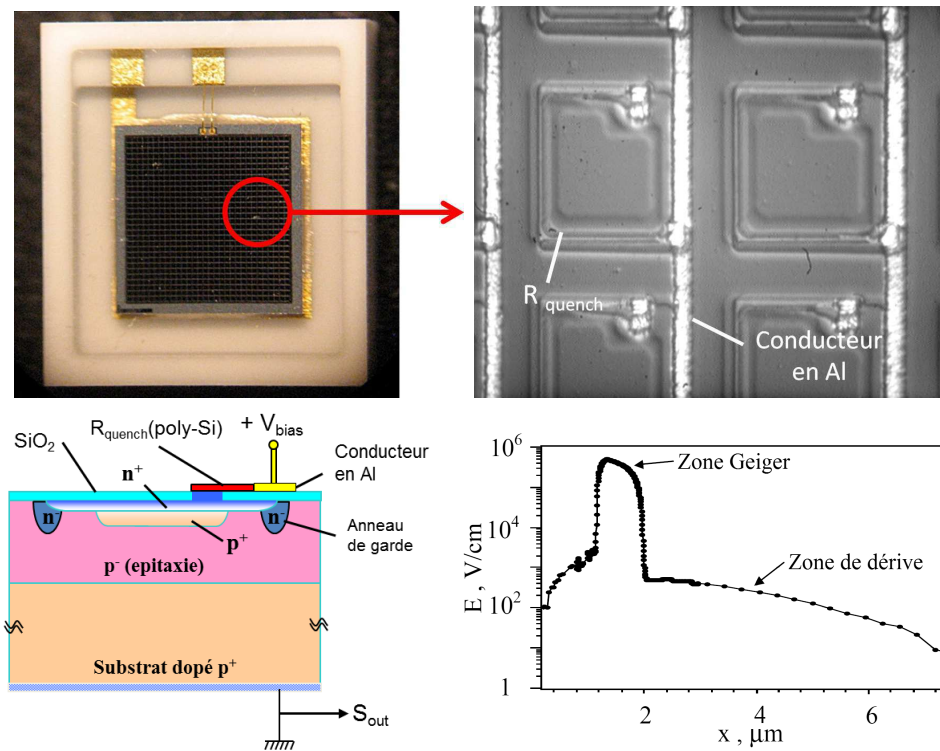


FIGURE 2.1 – Architecture d'un SiPM : SiPM (haut gauche), cellule unique (haut droite), topologie (bas gauche) et distribution du champ électrique (bas droite) [Buzhan et al., 2001]

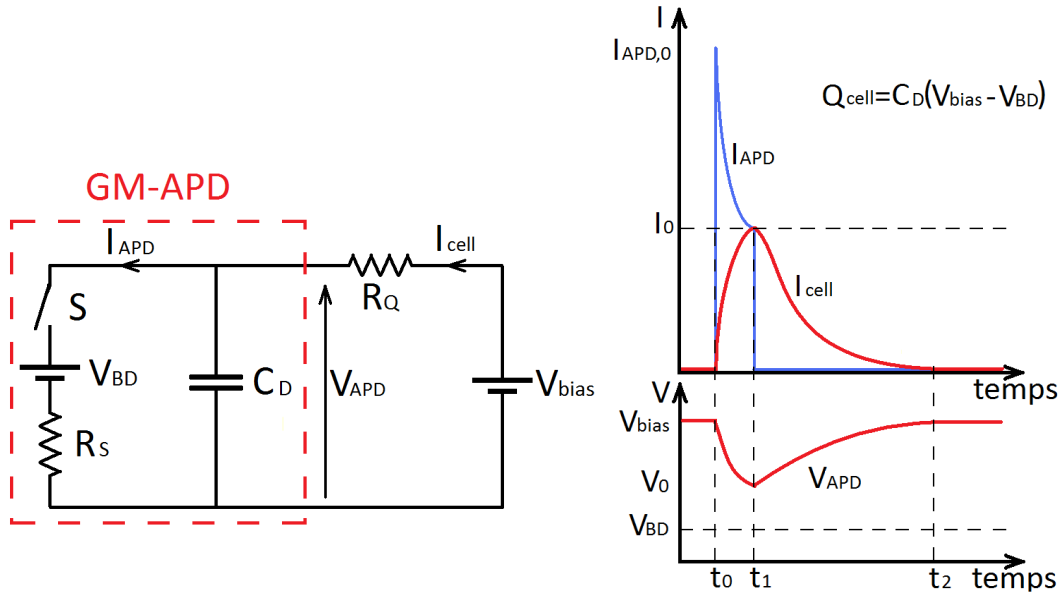


FIGURE 2.2 – Modélisation de la formation du signal du SiPM [Haitz, 1964] : schéma électrique équivalent (gauche) et évolution du courant et de la tension aux bornes de la cellule (droite)

par épitaxie une couche de silicium faiblement dopée (p-) de l'ordre de 3 à 5  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. Cette couche est ensuite recouverte de deux fines couches de silicium, fortement dopées p+ et n+. Lorsqu'une tension d'alimentation est appliquée à la cellule, la couche épitaxiale (p-) est associée à un faible champ électrique et forme une région de dérive des charges. La fine zone de déplétion (inférieure au  $\mu\text{m}$ ) créée à la jonction entre les zones (p+) et (n+) est par contre associée à un champ électrique très important (3 à  $5 \cdot 10^5$  V/cm). C'est la région d'avalanche où aura lieu le processus de multiplication des charges. L'uniformité du champ sur toute la cellule est garantie par un anneau de garde dopé n- qui l'entoure [Buzhan et al., 2001]. Une couche de silice ( $\text{SiO}_2$ ) est ensuite déposée sur la surface pour isoler électriquement les cellules et réaliser une fenêtre optique qui améliore la pénétration des photons dans le silicium. Enfin, un réseau de conducteur métallique en aluminium connecte à la surface du SiPM toutes les cellules, via une résistance individuelle de quelques centaines de  $\text{k}\Omega$ , dite résistance de quenching  $R_Q$ , généralement réalisée en polysilicium (30-80  $\text{M}\Omega \cdot \text{cm}$ ).

Le comportement de chaque cellule (GM-APD + résistance de quenching) peut être décrit par le modèle électrique présenté sur la figure 2.2. La GM-APD, représenté par la capacité  $C_D$  de la jonction, est connectée en série à la résistance de quenching  $R_Q$ . Cette capacité est également mise en parallèle de la source de tension  $V_{BD}$ , qui correspond à la tension seuil du processus de décharge Geiger-Müller (BD pour breakdown, c'est à dire claquage), de la résistance série équivalente de la diode  $R_S$  propre au silicium ( $R_S \simeq 1 \text{ k}\Omega$  donc  $R_Q \gg R_S$ ) et de l'interrupteur  $S$ . A l'état d'équilibre, aucun courant ne traverse la diode. L'interrupteur  $S$  est ouvert. La capacité se charge à la tension d'alimentation  $V_{bias} > V_{BD}$ . Lorsqu'une paire électron-trou est créée à proximité de la jonction p-n, l'électron (appelé photoélectron) est entraîné vers la zone de déplétion de fort champ électrique, où il est accéléré à une énergie suffisante pour arracher d'autres électrons sur son passage par un processus d'ionisation par impact, déclenchant ainsi une avalanche. Dans le cas du fonctionnement en mode Geiger-Muller ( $V_{bias} > V_{BD}$ ), chaque charge générée peut déclencher plusieurs autres avalanches augmentant de manière exponentielle le nombre d'électrons créés (processus

divergent). Le gain obtenu est donc théoriquement infini. Il est en fait limité en courant par la résistance de quenching  $R_Q$  qui va stopper l'avalanche et permettre la détection d'un nouvel événement. Dans ce modèle, l'interrupteur S représente le déclenchement d'une décharge qui est un processus aléatoire. Lorsqu'un porteur de charge créé par un photon incident ou par agitation thermique traverse la zone de fort champ, il existe une certaine probabilité pour qu'une décharge soit déclenchée. L'interrupteur S se ferme et  $C_D$  se décharge à travers  $R_S$  avec une constante de temps  $\tau_D$  (instant  $t_0$ ). La décharge étant limitée dans une région d'épaisseur inférieure au  $\mu\text{m}$ , sa durée est très courte. La constante de temps associée  $\tau_D$  est de l'ordre de la centaine de ps. Le courant  $I_{APD}$  circulant dans  $R_S$ , qui ne peut pas être observé car il n'existe qu'à l'intérieur du silicium, décroît donc depuis une valeur de départ  $I_{APD,0}$  jusqu'à atteindre le courant de fonctionnement  $I_0$  :

$$I_{APD} = I_0 + (I_{APD,0} - I_0) * \exp^{-t/\tau_D} \quad (2.1)$$

avec :

$$I_0 = \frac{(V_{bias} - V_{BD})}{(R_S + R_Q)} \quad (2.2)$$

$$I_{APD,0} = \frac{(V_{bias} - V_{BD})}{R_S} \quad (2.3)$$

$$\tau_D = \frac{C_D * R_S * R_Q}{(R_S + R_Q)} \simeq C_D * R_S \quad (2.4)$$

Au fur et à mesure que  $C_D$  se décharge, la tension à ses bornes  $V_{APD}$  chute générant une différence de potentiel aux bornes de  $R_Q$ . Le courant  $I_{cell}$  circulant à travers cette résistance, qui est le courant observé en sortie du SiPM, augmente alors selon l'équation :

$$I_{cell} = I_0 - I_0 * \exp^{-t/\tau_D} \quad (2.5)$$

$$V_{APD} = V_0 + (V_{bias} - V_0) * \exp^{-t/\tau_D} \quad (2.6)$$

avec :

$$V_0 = \frac{(R_S * V_{bias} + R_Q * V_{BD})}{(R_S + R_Q)} \quad (2.7)$$

Lorsque la capacité est complètement déchargée,  $I_{APD} = I_{cell} = I_0$  et  $V_{APD} \simeq V_{BD}$  car  $R_Q \gg R_S$ . Si  $R_Q$  est très grand, le courant  $I_0$  dans la jonction est suffisamment faible pour que la probabilité qu'aucun électron ne se trouve dans la zone d'avalanche devient non nulle (instant  $t_1$ ). L'avalanche s'arrête alors, S s'ouvre et la capacité  $C_D$  de la cellule se recharge jusqu'à la tension d'alimentation initiale  $V_{bias}$  à travers la résistance de quenching  $R_Q$  avec une constante de temps  $\tau_C = R_Q C_D$  (instant  $t_2$ ). Le nombre total de charges  $Q_{cell}$  générées au cours du processus d'avalanche dépend uniquement de la différence  $V_{bias} - V_{BD}$  et de la capacité de chaque cellule  $C_D$ .

Chaque cellule constituant le SiPM se comporte, selon le schéma qui vient d'être décrit,

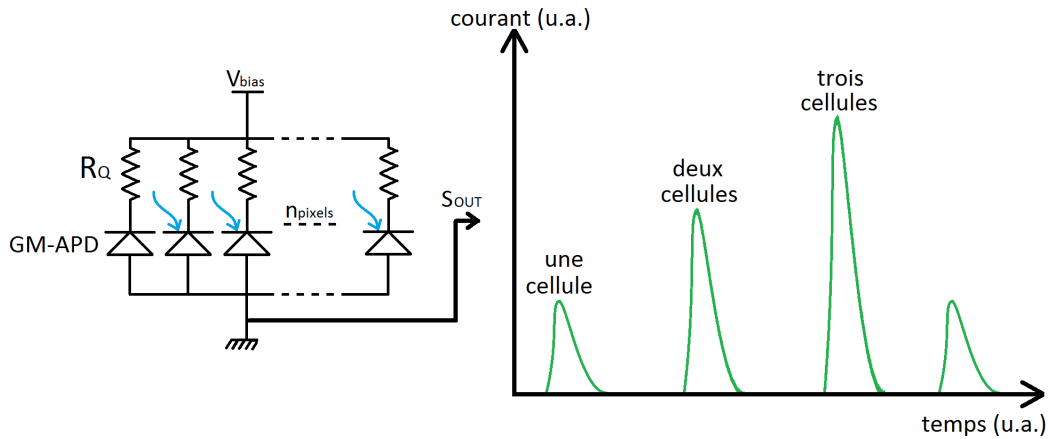


FIGURE 2.3 – Formation du signal du SiPM : le signal en sortie est la somme du signal de chaque cellule

comme un dispositif binaire qui produit une réponse identique indépendante du nombre de photons incidents. Les GM-APDs, assemblées sur le même substrat silicium, sont reliées par une bande conductrice commune qui collecte la somme des courants identiques générés par chaque photodiode. Le signal en sortie du SiPM est donc proportionnel au nombre de cellules activées simultanément. Si le nombre de photons incidents est très inférieur au nombre de cellules du SiPM (de l'ordre de quelques centaines de photon par  $\text{mm}^2$ ), la probabilité que deux photons interagissent simultanément dans chaque cellule est faible. Le SiPM, constitué de détecteurs élémentaires binaires, se comporte alors comme un dispositif analogique qui fournit une réponse proportionnelle à l'intensité lumineuse incidente (nombre de pixels touchés) (fig. 2.3).

Les SiPMs étant basés sur une technologie silicium, ils peuvent être conçus à moindre coût dans de nombreuses géométries. Plusieurs entreprises ou laboratoires proposent des SiPMs avec des tailles de cellules variant de  $15\mu\text{m}$  [Zecotek, n.d.] à  $100\mu\text{m}$  [Hamamatsu, n.d.] pour une surface totale allant de  $0,25 \times 0,25\text{mm}^2$  [SensL, n.d.] à  $9 \times 9\text{mm}^2$  [Photonique, n.d.] (Tableau 2.2). Pour couvrir de grandes surfaces de détection, les SiPMs peuvent également être assemblés en matrices. Les premières matrices commercialisées étaient constituées de SiPMs individuels montés sur un circuit imprimé commun, ce qui entraînait une zone morte importante entre chaque pixel. Récemment, plusieurs industriels ont proposé des matrices monolithiques allant de  $2 \times 2$  à  $6 \times 6$  pixels, qui sont fabriquées à partir d'un substrat commun de silicium. Cette caractéristique permet d'obtenir une bonne uniformité des performances des SiPMs de la matrice et de réduire les zones mortes entre eux, ce qui augmente à la fois la collection de la lumière et optimise la compacité du capteur. Les modèles actuellement proposés utilisent des via en surface qui ramènent le signal généré par les SiPMs sur un des cotés de la matrice (fig. 2.4). Ce système ne permet d'assembler les matrices avec un espacement régulier que sur trois des quatre cotés, ce qui complique la fabrication de détecteurs de grande surface. Hamamatsu annonce cependant la fabrication prochaine de modèles dont la collection du signal se fera sous la matrice grâce à des contacts traversant le silicium. Ces modèles seront alors assemblables sans zones mortes sur leurs quatre cotés [Nagano et al., 2011].

L'ajustement de la structure d'un SiPM (type de jonction, taille et nombre de cellules, ...) permet de modifier ses performances de détection. Le choix de la géométrie dépendra

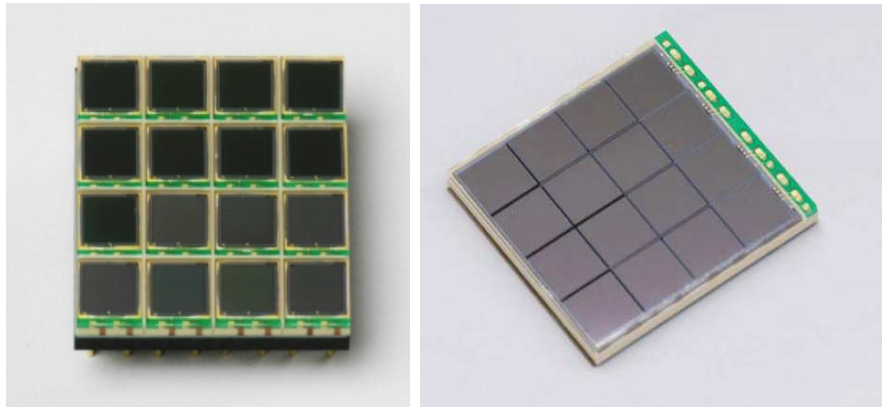


FIGURE 2.4 – Différentes matrices de SiPMs proposées par Hamamatsu : matrice de SiPMs individuels (gauche) ou matrice monolithique (droite)

Nom	Type de structure	URL
CPTA	Industriel	<a href="http://www.cpta-apd.ru">www.cpta-apd.ru</a>
FBK/ITC	Recherche	<a href="http://www.fbk.eu">www.fbk.eu</a>
Hamamatsu	Industriel	<a href="http://www.hamamatsu.com">www.hamamatsu.com</a>
Institut Max Planck	Recherche	<a href="http://www.mpg.de">www.mpg.de</a>
MEPHI/Pulsar	Recherche	<a href="http://www.mephi.ru">www.mephi.ru</a>
NDL (Novel Device Laboratory)	Recherche	<a href="http://www.lenp.bnu.edu.cn">www.lenp.bnu.edu.cn</a>
Phillips	Industriel	<a href="http://www.research.philips.com">www.research.philips.com</a>
Photonique	Industriel	<a href="http://www.photonique.ch">www.photonique.ch</a>
SensL	Industriel	<a href="http://www.sensl.com">www.sensl.com</a>
Zecotek	Industriel	<a href="http://www.zecotek.com">www.zecotek.com</a>
Excelitas	Industriel	<a href="http://www.excelitas.com">www.excelitas.com</a>
Ketek	Industriel	<a href="http://www.ketek.net">www.ketek.net</a>
RMD	Industriel	<a href="http://www.rmdinc.com">www.rmdinc.com</a>

TABLEAU 2.2 – Liste des entreprises ou laboratoires produisant des SiPMs

alors principalement de l'application visée.

## 2.1.2 Les caractéristiques intrinsèques des SiPMs

Les principales caractéristiques intrinsèques d'un SiPM, comme le gain, l'efficacité de détection, la dynamique et les bruits thermiques et corrélés, seront détaillés dans cette section. Les performances temporelles des SiPMs ayant peu d'importance pour l'imagerie per-opératoire, ces caractéristiques ne seront, par contre, pas développées [Renker and Lorenz, 2009].

### 2.1.2.1 Le gain

Le gain définit le nombre total de charges créées dans une cellule par un porteur de charge primaire lors du processus d'avalanche. Le processus d'avalanche saturant complète-

ment la cellule, la fluctuation du gain d'une cellule individuelle est très faible (excess noise factor très proche de 1). Ce gain est décrit par la relation :

$$Gain = \frac{Q_{cell}}{e} = \frac{C_D(V_{bias} - V_{BD})}{e} \quad (2.8)$$

où  $Q_{cell}$  est la charge maximale accumulée dans la cellule,  $e$  la charge d'un électron ( $1,6 \cdot 10^{-19}$  C),  $C_D$  la capacité de la cellule qui dépend de sa surface,  $V_{bias}$  la tension d'alimentation et  $V_{BD}$  la tension de décharge. Comme nous le verrons par la suite, la différence  $V_{bias} - V_{BD}$ , appelée surtension, joue un rôle crucial sur les performances du SiPM. Le gain en plus d'être sensible à la tension d'alimentation dépend aussi fortement de la température [Buzhan et al., 2001]. En effet, lorsque celle-ci augmente, les vibrations cristallines de la matrice deviennent plus importantes. Le porteur de charge primaire a donc une plus forte chance d'interagir avec les atomes du cristal avant d'avoir atteint l'énergie cinétique lui permettant de les ioniser. Cela se traduit par une augmentation linéaire de  $V_{BD}$  avec la température et impose donc, pour obtenir une surtension constante et donc un gain constant d'augmenter d'autant le  $V_{bias}$ . Chaque cellule ayant une capacité d'une centaine de fF, le gain d'un SiPM est de l'ordre de  $10^6$  pour une surtension de quelques volts, soit l'équivalent de celui d'un PMT. Il est donc possible d'observer des signaux d'une intensité lumineuse de l'ordre du photon. L'amplitude du signal généré sur une résistance  $50 \Omega$  (plusieurs mV) simplifie également la mise en œuvre de l'électronique de lecture.

### 2.1.2.2 L'efficacité de détection

L'efficacité de détection ou PDE (Photon Detection Efficiency) quantifie la probabilité pour qu'un photon incident soit détecté par le SiPM, c'est à dire la probabilité que le photon produise une décharge dans l'une de ses cellules. Le PDE est le produit de trois facteurs :

$$PDE = QE * P_{avalanche} * \varepsilon_{geom} \quad (2.9)$$

où QE (Quantum Efficiency) représente le rendement quantique, c'est à dire la probabilité qu'un photon génère une paire électron trou dans la zone sensible du détecteur,  $P_{avalanche}$  la probabilité que le photoélectron créé déclenche une avalanche dans la zone de déplétion et  $\varepsilon_{geom}$  l'efficacité géométrique, c'est à dire la proportion de la surface totale du détecteur qui est effectivement sensible (facteur de remplissage).

Le rendement quantique QE est donné par le produit de la transmittance de la couche diélectrique sur la surface supérieure du silicium et du rendement quantique interne. Le premier terme dépend de l'angle d'incidence du photon et les deux termes de sa longueur d'onde. Le rendement quantique interne varie généralement de 50 à 90 % selon la longueur d'onde.

$P_{avalanche}$  dépend principalement de la surtension  $V_{bias} - V_{BD}$  par l'intermédiaire des taux d'ionisation des électrons et des trous qui augmentent avec le champ électrique. La probabilité d'avalanche est également liée à la position où la paire électron-trou est créée dans la région active de la diode ainsi qu'à la nature du porteur de charge qui va déclencher l'avalanche [Piemonte, 2006]. Dans le silicium, le taux d'ionisation et la mobilité des électrons



sont plus importantes que ceux des trous ce qui implique que la probabilité de création d'une avalanche est plus forte lorsqu'elle est déclenchée par un électron. Dans ces conditions, la création de la paire électron-trou doit avoir lieu dans la région dopée p de la jonction afin que l'électron puisse traverser l'ensemble de la région de haut champ électrique [Renker, 2006]. Le positionnement de cette région active dopée p par rapport à la surface d'entrée du capteur va donc influencer l'efficacité de détection du SiPM et sa dépendance spectrale. La profondeur d'interaction du photon incident dans le silicium dépend en effet de sa longueur d'onde. Dans le cas des SiPMs basés sur une structure de type n+/p/ $\pi$ /p+ associant une couche n+ sur un substrat p+ (fig. 2.1), seuls les photons de grandes longueurs d'onde supérieures à 500 nm (vert et rouge) pourront interagir dans la zone dopée p. Les photons de plus faibles longueurs d'onde (bleu) seront absorbés dans la couche non déplétée dopée n+ (pour 500 nm de silicium, la probabilité qu'un photon de 420 nm soit absorbé est proche de 100%). Cette structure de diode sera donc optimisée pour les longueurs d'onde dans le vert et au delà. A l'inverse les structures de diode associant une couche silicium dopée p sur un substrat dopé n+ seront plus sensibles aux faibles longueurs d'onde (bleu, UV) [Piemonte, 2006] (fig. 2.5). La probabilité d'avalanche  $P_{\text{avalanche}}$  varie selon les structures de diode et la tension d'alimentation entre 0,5 et 1 [Piemonte, 2006].

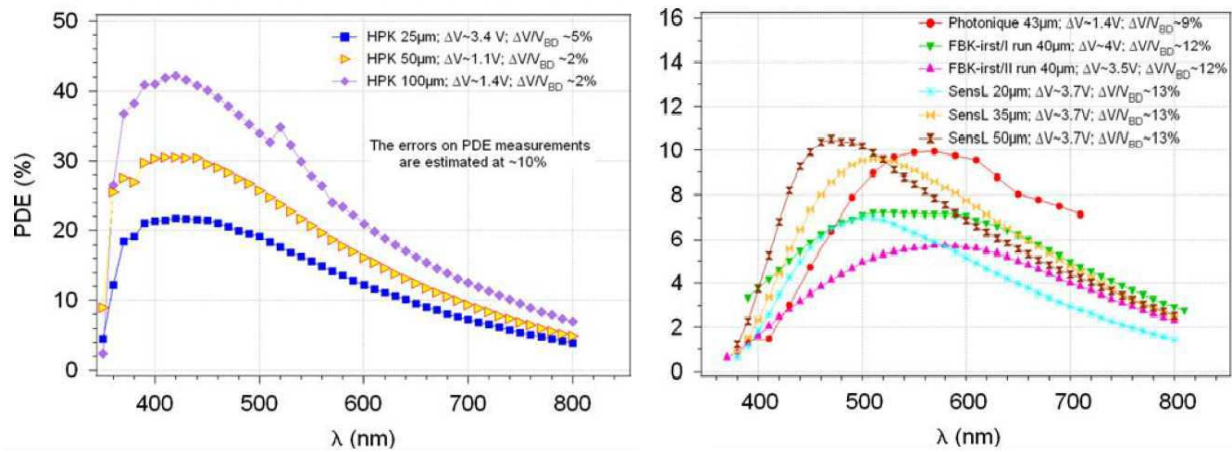


FIGURE 2.5 – Efficacité de détection en fonction de la longueur d'onde pour des modèles de différents fabricants avec une architecture p/n (droite) ou n/p (gauche). Les modèles HPK sont ceux de chez Hamamatsu [Dinu et al., 2009]

$\varepsilon_{\text{geom}}$  dépend principalement de la taille de la surface active des cellules. En effet, il existe une zone morte entre chaque cellule élémentaire nécessaire à l'intégration de l'anneau de garde, de la résistance de quenching et du conducteur qui relie toutes les cellules et collecte les charges. Plus les cellules sont grandes, plus cette zone morte sera faible en proportion et donc plus l'efficacité géométrique sera importante. L'efficacité géométrique des SiPMs actuellement commercialisés est généralement comprise entre 20 et 80 % en fonction de la taille des cellules utilisées.

Plusieurs équipes étudient actuellement des architectures permettant de diminuer la zone morte entre les cellules (fig. 2.6). Une première alternative consiste à implanter les résistances de quenching au sein même du substrat [Ninković et al., 2011; Zhang et al., 2010]. Des pixels dopés n+ sont réalisés sur un substrat faiblement dopé n- et une couche commune p+ est ajoutée par épitaxie sur toutes les cellules pour réaliser les jonctions p-n et un contact ohmique avec une unique cathode. Le contact entre la zone p+ et le substrat crée une zone



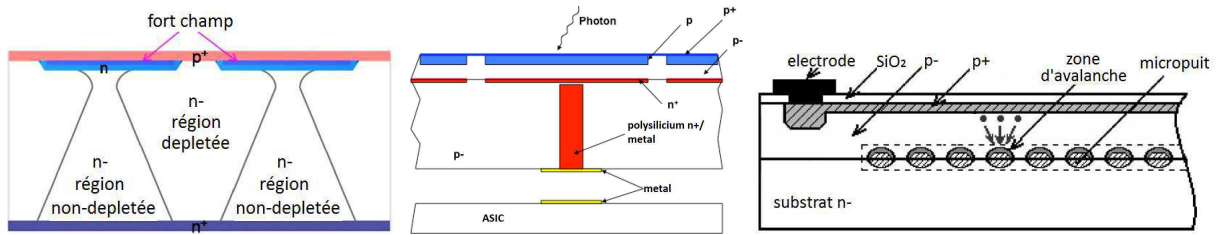


FIGURE 2.6 – Architectures de SiPMs à forte efficacité géométrique : Résistance intégrée dans le substrat [Ninković et al., 2011] (gauche), contact traversant [Choong and Holland, 2012] (centre) et architecture à micropuits [Sadygov et al., 2006] (droite)

profonde de déplétion à travers le substrat qui isole les cellules. Seule la zone située sous les pixels  $n^+$  n'est pas déplétée et sert de résistance de quenching. Ces résistances sont connectées en commun sur une base dopée  $n^+$  qui sert de contact ohmique pour l'anode. Cette architecture permet d'économiser en surface l'espace nécessaire pour la résistance de quenching et les lignes de collection métallique. La seule zone morte imposée entre les cellules est une région suffisamment large de substrat déplété pour les isoler électriquement. Des SiPMs avec une distance entre cellules de  $4\text{ }\mu\text{m}$  ont ainsi été développés alors que cet intervalle est généralement compris entre 8 et  $20\text{ }\mu\text{m}$  pour les modèles classiques. Le principal inconvénient de ce système est que la résistance de quenching passant par l'épaisseur du substrat de silicium est beaucoup plus élevée que pour les architectures classiques ce qui entraîne une constante de temps de rechargement pouvant aller jusqu'à la  $\mu\text{s}$  (cf. §2.1.2.6). Une variante de ce système proposée par Choong et al. consiste à remplacer la résistance de quenching située dans le substrat par une colonne conductrice en métal ou en polysilicium fortement dopé reliée à un contact métallique individuel situé à l'arrière du capteur [Choong and Holland, 2012]. Ce montage permet alors de coupler le détecteur directement à un ASIC capable de traiter chaque cellule individuellement. Cette structure offre également une plus grande liberté sur le design de l'électronique associée au détecteur. Une autre alternative, proposée par Hamamatsu, consiste à remplacer le polysilicium habituellement utilisé pour la résistance de quenching par une fine couche de métal transparente hautement résistive. Cette couche présentant une transmittance supérieure à 80% pour des longueurs d'onde au delà de 400nm, elle peut être déposée directement au dessus de la surface active des cellules, ce qui permet de diminuer le gap entre cellules et donc d'augmenter l'efficacité géométrique [Nagano et al., 2011]. Enfin, une dernière architecture proposée par Sadygov et al. et développée chez Zecotek consiste à réaliser une cathode fortement dopée  $p^+$  commune et continue et des micropuits fortement dopés  $n^+$  vers lesquels les photoélectrons vont dériver puis déclencher une avalanche. Cette technologie, permet de réaliser des SiPMs avec une très forte densité de cellules et un taux de remplissage de 100% [Sadygov et al., 2006; Anfimov et al., 2011].

Compte tenu des nombreux paramètres influençant l'efficacité de détection d'un SiPM, celle-ci peut varier fortement selon les modèles, de 5% [Llosa et al., 2008] à plus de 50% pour certains prototypes [Dolgoshein et al., 2012]. Il est cependant difficile de réaliser des comparaisons car les méthodes de mesure de l'efficacité de détection absolue varient beaucoup d'une publication à l'autre et peuvent prendre en compte ou non différents facteurs tel que le bruit corrélé (cf. §2.1.2.5).

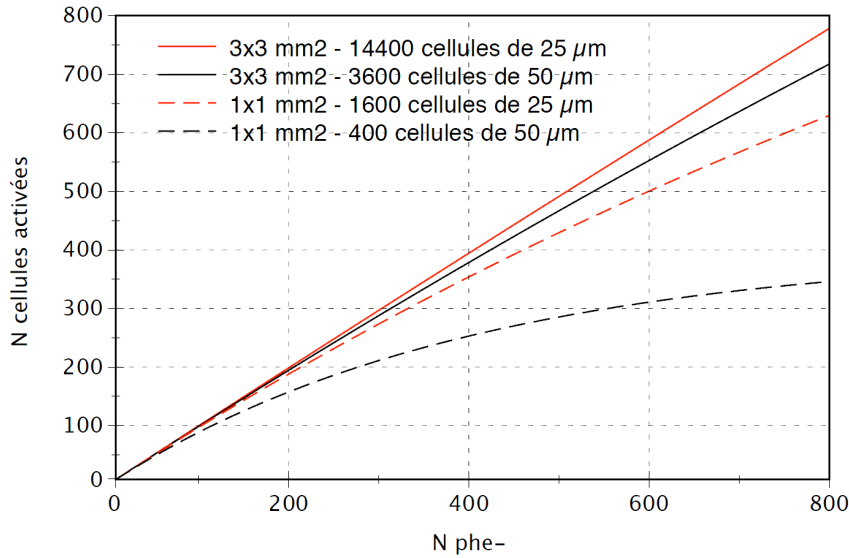


FIGURE 2.7 – *Dynamique de réponse d'un SiPM : Nombre de cellules activées en fonction du nombre de porteurs de charges primaires (photoélectrons) créés par un flux lumineux incident.*

### 2.1.2.3 La dynamique de réponse

La dynamique décrit la gamme d'intensité lumineuse pour laquelle la réponse du SiPM est proportionnelle au signal incident. La proportionnalité de la réponse est vérifiée tant que la probabilité que deux photons atteignent simultanément la même cellule reste négligeable. Le nombre de cellules déclenchées  $N_d$  par une impulsion lumineuse peut être décrit par la relation suivante :

$$N_d = N_{cell}(1 - e^{-\frac{N_{photon} \cdot PDE}{N_{cell}}}) \quad (2.10)$$

où  $N_{cell}$  est le nombre total de cellules du SiPM,  $N_{photon}$  le nombre de photons incidents et PDE l'efficacité de détection [Roncali and Cherry, 2011]. Cette équation présente un comportement quasi-linéaire tant que le nombre moyen de porteurs de charge primaires par cellule (nombre de photoélectrons  $N_{photon} \cdot PDE$ ) est très faible (saturation du signal inférieure à 1 % si  $\frac{N_{photon} \cdot PDE}{N_{cell}} < 0,02$ ) (fig. 2.7). Expérimentalement, on mesure généralement une dynamique plus restreinte. Ceci est dû au fait que l'expression précédente ne prend pas en compte les effets du bruit d'obscurité (cf. §2.1.2.4), du bruit corrélé (cf. §2.1.2.5) et du temps de recharge du SiPM (cf. §2.1.2.6), qui peuvent influencer fortement le nombre total de cellules activées [Dolgoshein et al., 2006]. Des modèles plus sophistiqués ont donc été développés pour simuler précisément la réponse du SiPM à différentes sources lumineuses en fonction de ses caractéristiques géométriques et physiques [Van Dam et al., 2010]. Pour obtenir une réponse linéaire sur une large gamme d'intensités lumineuses incidentes, le SiPM doit donc disposer d'un grand nombre de cellules. La densité de cellules dépend évidemment de leurs tailles et varie selon les modèles actuellement disponibles entre 100 et 1500 cellules/mm<sup>2</sup>. Les évolutions citées au paragraphe 2.1.2.2 permettent d'améliorer l'efficacité géométrique en diminuant les zones mortes, ce qui augmente également la densité de cellules et donc la dynamique des SiPMs. Ainsi Zhang et al. ont pu produire un SiPM avec des cellules de 6 µm et un gap de 4 µm ce qui permet d'atteindre une densité de 10<sup>4</sup> cellules/mm<sup>2</sup> [Zhang et al., 2010]. L'architecture à base de micropuits proposé par Sadygov et al. permet quant à elle

d'atteindre une densité de 15000 à 40000 cellules/mm<sup>2</sup> [Sadygov et al., 2006; Anfimov et al., 2011].

#### 2.1.2.4 Le bruit d'obscurité

Le bruit d'obscurité exprimé en nombre de coups par seconde (DCR : Dark Count Rate) est la principale source de bruit qui limite l'utilisation des SiPMs pour la détection de bas niveaux de lumière. Ce bruit a deux origines : la création thermique de porteurs de charge libre dans la zone de déplétion à travers les centres de génération-recombinaison Shockley-Read-Hall (niveaux d'énergie voisins du milieu du gap dus à des défauts cristallins ou à des impuretés) et la création de porteurs de charge libres assistée par le champ électrique (effet tunnel bande à bande ou via des centres de génération-recombinaison) [Renker, 2006]. Ces événements génèrent des impulsions simples qui ne font intervenir la décharge que d'une seule cellule (amplitude correspondant à un niveau de un photoélectron) (fig. 2.8). La probabilité de déclenchement d'une avalanche augmentant avec la surtension, la fréquence des événements thermiques varie avec la température, mais également avec la tension d'alimentation. De la même manière, la composante du bruit lié au champ électrique augmente exponentiellement avec l'intensité du champ électrique et donc avec la surtension. La fréquence du DCR dépend également du nombre de cellules élémentaires et du volume de la zone de déplétion. Pour des architectures classiques de SiPM, le seul moyen de diminuer le bruit d'obscurité est de refroidir le capteur, diminuer la probabilité d'avalanche  $P_{avalanche}$  en baissant la surtension et d'affiner les processus de fabrication afin d'obtenir des cristaux avec la plus grande pureté possible. Entre 2010 et 2012, Hamamatsu a ainsi réussi à diminuer le bruit d'obscurité de ses modèles d'un facteur 10, passant sur les modèles de  $3 \times 3 \text{ mm}^2$  avec des cellules de  $50 \mu\text{m}$  d'un DCR de 7 Mhz à environ 800 kHz à 25 °C (seuil de détection à 0,5 photoélectrons). Un bruit d'obscurité trop important limite la détection de bas niveaux de lumière et augmente le bruit de grenaille en raison du courant qui traverse la diode. Comme la fluctuation du signal associé à une cellule activée est dominée par ce bruit électronique, les capacités de comptage de photons du SiPM sont dégradées (fig. 2.17) [Bosio et al., 2008].

#### 2.1.2.5 Le bruit corrélé

Le bruit corrélé correspond à la création d'avalanches supplémentaires après le déclenchement d'une cellule par un photoélectron ou un événement thermique. On distingue deux contributions principales : les afters pulses et la diaphonie optique (crosstalk) (fig. 2.8).

Lors du processus d'avalanche, des photons visibles sont créés, à raison de  $3 \cdot 10^{-5}$  par électron pour des photons incidents d'énergie supérieure à 1,14 eV (gap du silicium) [Lacaita et al., 1993]. En fonction de leur énergie et de l'endroit où ils ont été créés, ces photons sont susceptibles de diffuser à travers le cristal ou d'être réfléchis sur une des interfaces de la fenêtre optique du SiPM et de déclencher simultanément d'autres avalanches en interagissant directement dans la zone de multiplication ou dans le substrat de cellules voisines [Britvitch et al., 2007]. Ces événements ne peuvent pas être discriminés de l'avalanche primaire et on observera un pic d'amplitude correspondant à plusieurs cellules activées au lieu d'une seule (impulsions à deux photoélectrons, trois, ...) (fig. 2.9). La probabilité de diaphonie est proportionnelle au gain (c'est à dire au nombre de charges créées lors de l'avalanche primaire et donc au nombre de photons produits) et à la probabilité d'avalanche  $P_{avalanche}$ . La probabilité de diaphonie varie ainsi approximativement comme le carré de la surtension

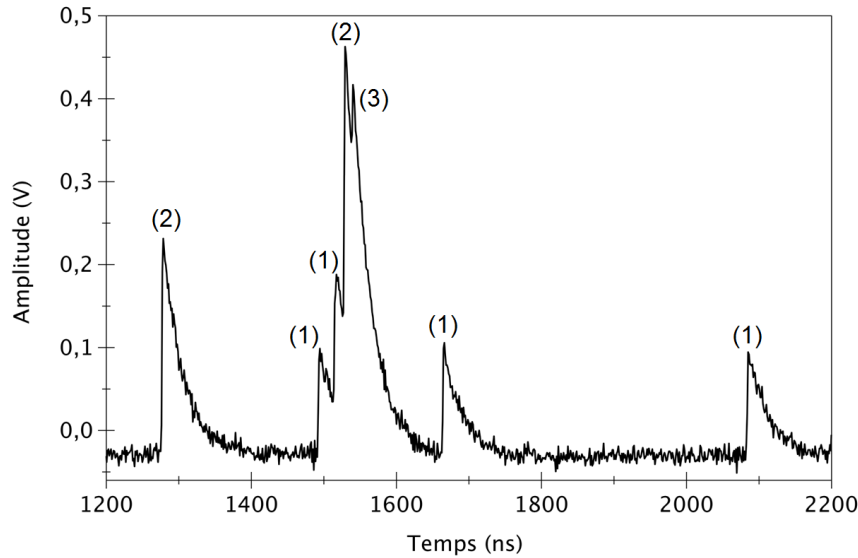


FIGURE 2.8 – Différentes contributions du bruit d'obscurité : (1) événements thermiques, (2) diaphonie optique et (3) after-pulse

[Danilov, 2009]. Le premier moyen pour diminuer cette probabilité est donc de fonctionner à basse surtension. L'augmentation de la taille des cellules diminue également la probabilité de diaphonie en limitant le nombre de cellules voisines accessibles [Eckert et al., 2010]. Une autre solution consiste à créer des tranchées entre les cellules du SiPM remplies d'un matériau fortement absorbant ou de métal [Piemonte, 2006; McNally and Golovin, 2009; Nagano et al., 2011; Buzhan et al., 2006] (fig. 2.10). Ces tranchées permettent de supprimer une partie de la diaphonie (contamination latérale dans la zone d'avalanche d'une cellule voisine), mais imposent un compromis avec le facteur de remplissage des cellules et donc l'efficacité de détection du SiPM. La géométrie de ces tranchées est également inefficace pour éliminer la contamination provenant des réflexions des photons sur la fenêtre d'entrée du capteur ou la diaphonie provenant de l'interaction des photons dans le substrat d'une cellule voisine. Pour supprimer cette deuxième composante, d'autres équipes proposent l'utilisation d'une seconde jonction p-n à la frontière entre le substrat et la région d'avalanche afin de former une barrière de potentiel qui empêche les charges créées en dehors de la zone d'avalanche d'y pénétrer [Danilov, 2009; Buzhan et al., 2009]. La combinaison de ces deux modes de suppression permet de réduire la probabilité de diaphonie d'un facteur 40 (diminution d'un facteur 9 et 4,5 pour les tranchées et la jonction supplémentaire, respectivement) [Buzhan et al., 2009].

Un afterpulse est une avalanche retardée qui est déclenchée par une charge capturée par une impureté du cristal durant l'avalanche primaire et qui est libérée après une durée qui dépend du temps de vie de ce défaut (de la nanoseconde jusqu'à plusieurs  $\mu s$ ). La probabilité de générer un afterpulse décroît avec le retard par rapport à l'avalanche primaire et, comme pour la diaphonie optique, croît approximativement comme le carré de la surtension [Danilov, 2009; Buzhan et al., 2006]. Cette probabilité dépend également de la pureté du cristal et du temps de recharge. L'afterpulse ayant lieu dans la même cellule que l'avalanche primaire, la charge développée par l'avalanche secondaire dépend de l'état de recharge de la cellule. Si le délai entre l'avalanche primaire et l'afterpulse est petit devant le temps de recharge, la cellule n'est pas complètement rechargée et la charge totale maximale développée par l'avalanche

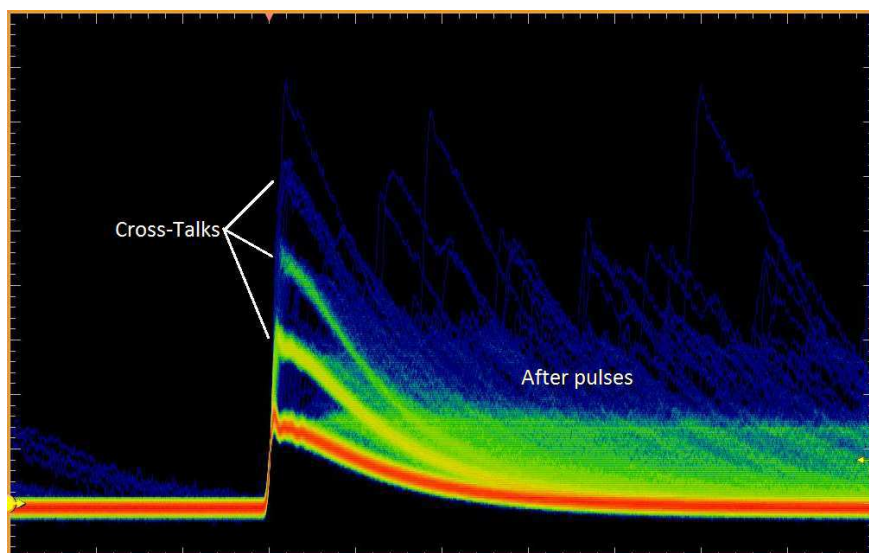


FIGURE 2.9 – Signaux issus d'un SiPM (MPPC33-50BB, Hamamatsu). On distingue la contribution de la diaphonie optique (crosstalk) et des afterpulses

secondaire ne peut pas être atteinte. On observe donc un signal d'amplitude inférieure à un photo-électron qui suit une impulsion simple ou multiple créée par l'avalanche primaire (fig. 2.9). Si le délai entre l'avalanche primaire et l'afterpulse est grand devant le temps de recharge, une décharge normale est déclenchée. Comme pour la diaphonie optique, ces événements ne peuvent pas être distingués d'un signal initié par un photon ou un événement thermique.

Les probabilités de diaphonie optique et d'afterpulses sont généralement comprises entre 5% et 50% en fonction du type de SiPMs et de la surtension utilisée. Ce bruit corrélé a une influence importante sur le signal mesuré à la sortie d'un SiPM. La nature stochastique des processus mis en jeu entraîne tout d'abord une fluctuation sur le gain du SiPM puisque le

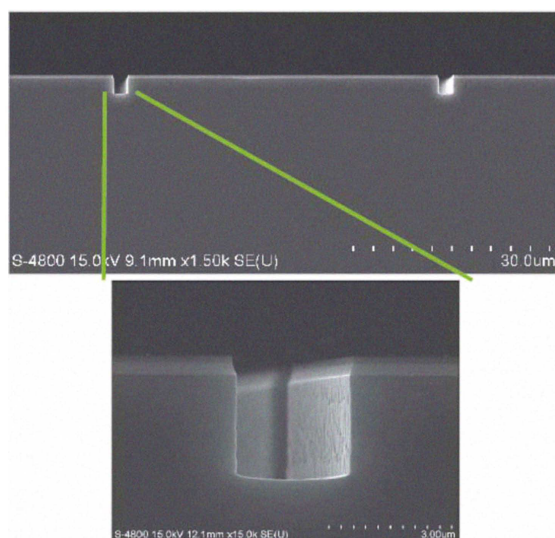


FIGURE 2.10 – Système de tranchée pour diminuer l'impact de la diaphonie optique (crossTalk) [Nagano et al., 2011]

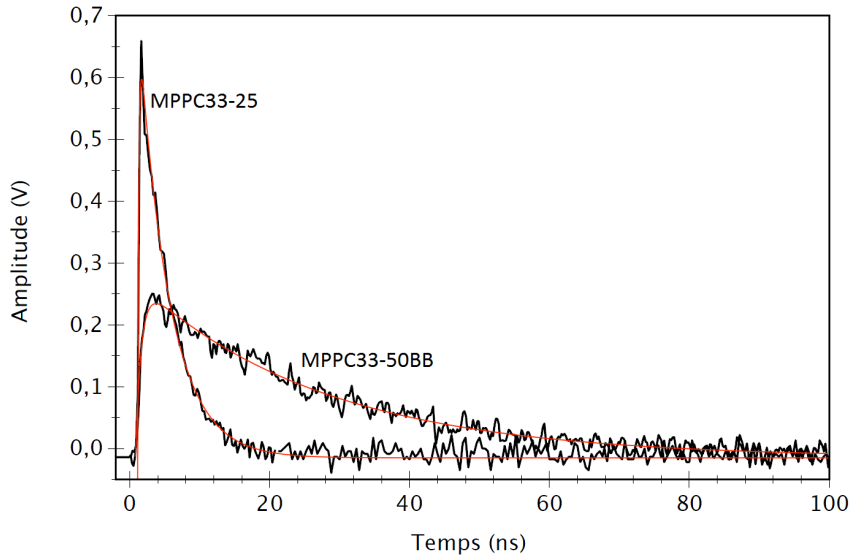


FIGURE 2.11 – Signaux issus de deux SiPM mesurés grâce à un oscilloscope. On constate un temps de rechargement plus important pour le MPPC33-50BB que pour le MPPC33-25

nombre équivalent de cellules activées par décharge primaire peut être supérieur à 1 et varier d'un événement à l'autre. Les pixels n'étant plus indépendants, le nombre de cellules activées ne suit plus une distribution Poissonnienne. La fluctuation du gain, qui est équivalente au bruit de multiplication (excess noise factor), peut fortement dégrader les capacités de comptage de photons du SiPM pour les grandes surtensions, mais reste toutefois faible par rapport à celle observée pour les APDs [Britvitch et al., 2007]. Dans le cas d'un SiPM couplé à un scintillateur, cette fluctuation du gain détériore la résolution énergétique. Le bruit corrélé influence également de manière significative la distribution en amplitude du bruit d'obscurité. Lorsque le gain du SiPM est élevé, la charge moyenne développée par un porteur de charge primaire associé à un événement de bruit peut être très supérieure à un photoélectron. Si l'intensité du signal lumineux incident est élevée, sa détection ne sera pas compromise par l'amplitude de ce bruit. Pour de faibles niveaux de lumière, comme ceux produits par des particules  $\beta$  de basse énergie dans un scintillateur plastique, la détection sera par contre difficile.

### 2.1.2.6 Le temps de recharge

Le temps de recharge définit le temps d'occupation de la cellule après avoir été déclenchée et donc le temps nécessaire pour que la cellule soit à nouveau disponible pour détecter un autre photon. Le temps de recharge impacte donc directement le temps mort du SiPM et la dynamique de sa réponse. La constante de temps associée à cette recharge est donnée par  $\tau_C = R_Q C_D$ .  $C_D$  est proportionnelle à la surface de la cellule et varie entre 30 et 500 fF.  $R_Q$  étant de quelques centaines de k $\Omega$ , la constante de temps associée à la recharge d'une cellule unique varie généralement de quelques ns jusqu'à 50 ns (fig. 2.11). Les applications nécessitant un taux de détection d'événements très élevé, tels que les systèmes TEP, ou une dynamique de réponse importante, favorisent donc des SiPMs avec des pixels de petite taille et de faible résistance de quenching. La résistance en polysilicium utilisée généralement pour les résistances de quenching étant très dépendante de la température, le



temps de recharge l'est également ( $-2.4 \text{ k}\Omega/^{\circ}\text{C}$ ) [Nagano et al., 2011]. L'utilisation d'alliage métallique résistif dans les nouveaux détecteurs permet de réduire cette dépendance. Le temps de recharge peut également être prolongé par le phénomène des afterpulses. Inversement, la probabilité d'afterpulses diminue lorsque le temps de recharge augmente [Buzhan et al., 2006].

### 2.1.3 Les nouvelles architectures

Au delà de l'amélioration des performances intrinsèques des SiPMs conventionnels, plusieurs équipes cherchent à faire évoluer le concept en proposant des modèles offrant une plus grande souplesse ou des informations supplémentaires. Nous présentons ici les SiPMs numériques (dSiPM pour digital SiPM) développés par Phillips et les SiPMs à localisation.

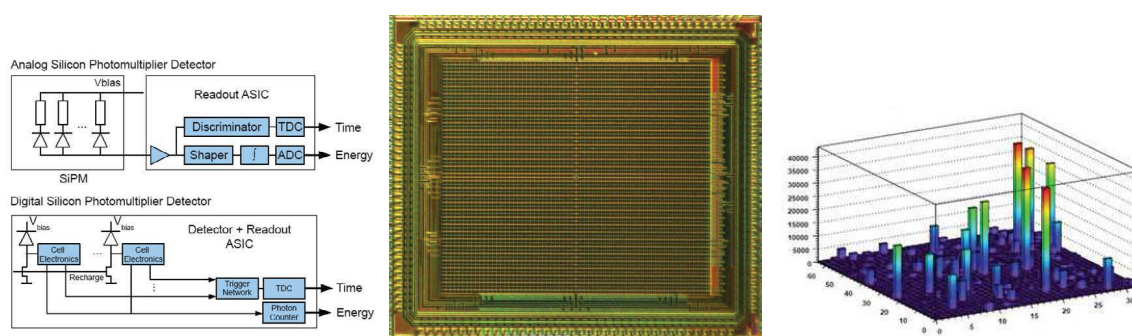


FIGURE 2.12 – Schéma de principe des dSiPM (gauche), microphotographie d'un premier prototype (centre) et cartographie du DCR par microcellule [Frach et al., 2009].

#### 2.1.3.1 Les SiPMs digitaux

Frach et al. ont proposé un nouveau modèle de SiPM développé au sein des laboratoires Philips qui possède une électronique intégrée permettant de réaliser directement dans le détecteur une partie du traitement du signal [Frach et al., 2009]. Chacune des cellules est associée à son propre circuit électronique de lecture (discriminateur+ convertisseur temps-numérique (TDC)) qui permet de numériser directement l'instant de son déclenchement et donc de compter individuellement chaque photon comme un signal numérique. Le détecteur est ainsi moins sensible aux sources de bruit qui apparaissent généralement entre le détecteur et l'électronique de traitement analogique (fig. 2.12). La possibilité d'accéder à la distribution temporelle des photons individuels améliore également théoriquement la résolution temporelle du détecteur. L'électronique de lecture individuelle de chaque GM-APD intègre aussi un dispositif de quenching actif basé sur des transistors dédiés qui stoppent la décharge et rechargent plus rapidement la cellule après son déclenchement qu'avec un quenching passif basé sur une résistance. Enfin, une cellule mémoire de 1 bit permet d'activer ou de désactiver chacune des cellules individuellement. Il a, par exemple, été montré que seules quelques cellules participent majoritairement au DCR d'un SiPM (fig. 2.12). Ce système permet alors en désactivant 10% des cellules les plus bruyantes de diminuer le DCR d'un facteur 3 à 20  $^{\circ}\text{C}$  et d'un facteur 10 à 0  $^{\circ}\text{C}$  [Frach et al., 2009]. D'autres traitements avancés des données peuvent également être intégrés dans le capteur, ce qui ouvre la voie à une optimisation «on chip» du design du détecteur en fonction de l'application visée [Haemisch et al., 2012].

### 2.1.3.2 Les SiPMs à localisation

Pour les applications réclamant une très grande résolution sur de petites surfaces, McClish et al. ont développé des SiPMs incluant un réseau de résistances en cellules permettant grâce à quatre sorties de calculer le barycentre de la distribution de lumière sur la surface du détecteur à partir de quatre signaux de sortie (Position Sensitive Silicon PhotoMultiplier : PSSPM) (fig. 2.13) [McClish et al., 2010]. Plusieurs architectures de réseau résistif ont été évaluées. Les résultats montrent que des pixels en LYSO de  $500 \times 500 \mu\text{m}^2$  peuvent être parfaitement discriminés sur un SiPM de  $5 \times 5 \text{ mm}^2$  [Schmall et al., 2012].

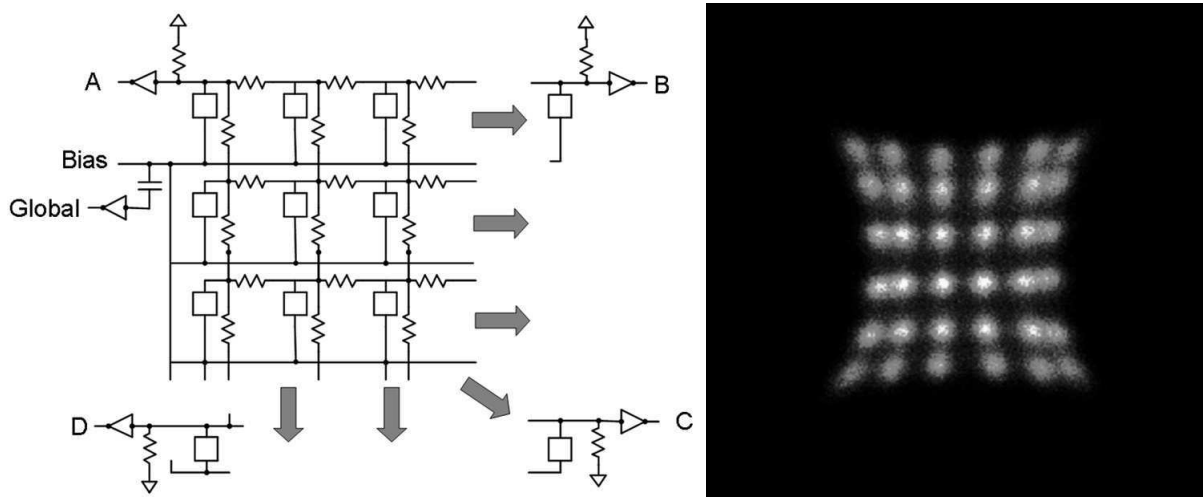


FIGURE 2.13 – Schéma du réseau de résistance d'un PSSPM (gauche) et image d'une matrice de scintillateurs en LYSO de  $500 \times 500 \mu\text{m}^2$  vue par un PSSPM (droite) [McClish et al., 2010]

### 2.1.4 Les SiPMs pour la mesure de la lumière de scintillation

Comme nous l'avons déjà évoqué au chapitre 1, la détection de rayonnement  $\gamma$  ou de particules  $\beta$  peut être réalisée grâce au couplage d'un SiPM avec un scintillateur. La quantité de photons émis par le scintillateur étant proportionnelle à l'énergie déposée par la particule absorbée, la mesure de la lumière de scintillation permet de quantifier les caractéristiques de la source émettrice : le nombre d'impulsions générées par unité de temps à la sortie du SiPM donne accès à l'activité de la source (taux de comptage) et l'amplitude de ces signaux (proportionnelle au nombre de cellules activées simultanément) permet de remonter à l'énergie déposée par la particule incidente. La mesure précise de ces deux paramètres impose au SiPM certaines caractéristiques de détection qui peuvent différer en fonction du type de source mesurée, émettrice  $\beta$  ou  $\gamma$ .

L'interaction des rayonnements  $\gamma$  dans les scintillateurs inorganiques les plus courants génère une quantité de photons telle que l'amplitude du signal créé en sortie du SiPM est très supérieure au niveau du bruit d'obscurité (quelques centaines de photoélectrons). Les caractéristiques de ce bruit ne constituent donc pas une limite à la détection de rayonnements  $\gamma$  de moyenne et haute énergies [Otte et al., 2005]. Pour la détection  $\gamma$ , l'un des objectifs principaux est d'optimiser la réponse en énergie, c'est à dire la résolution et la dynamique. La résolution variant comme l'inverse de la racine du nombre de photoélectrons créés, il est nécessaire de disposer de l'efficacité de détection la plus élevée possible. La fluctuation



du gain du SiPM dégrade également la résolution énergétique et impose de minimiser au maximum les probabilités de crosstalk et d'afterpulses. De plus, le nombre de photoélectrons créés par la lumière de scintillation étant important, la résolution peut être dégradée par des effets de saturation du SiPM. Il est alors nécessaire de choisir un SiPM possédant un nombre de cellules et donc une dynamique suffisante [Roncali and Cherry, 2011].

Pour la détection  $\beta$ , le critère essentiel est l'optimisation de la sensibilité de détection des particules. Le spectre  $\beta$  étant continu, le principal facteur de dégradation de cette sensibilité est l'élimination d'évènements basse énergie associés à un nombre de photoélectrons inférieur au seuil appliqué pour éliminer le bruit d'obscurité. Ce seuil dépend de la fréquence et de l'amplitude du bruit et donc du DCR et du bruit corrélé associé. La capacité d'un évènement incident à dépasser le seuil de détection dépend quant à elle de l'efficacité de détection du SiPM. Pour la détection de positons, il est donc nécessaire de minimiser le DCR et le bruit corrélé et d'optimiser son PDE [Hudin et al., 2011]. Dans une moindre mesure, le gain du SiPM influence également la sensibilité de l'imageur  $\beta$  en permettant d'obtenir un signal physique détectable supérieur au bruit électronique. Tous ces paramètres dépendants de la température et de la tension d'alimentation, il est également indispensable de quantifier et de contrôler précisément leurs influences pour optimiser les performances des SiPMs pour la détection de particules  $\beta$ .

## 2.2 Caractérisation des performances intrinsèques des SiPMs

Nous décrirons dans cette partie les résultats d'une étude expérimentale visant à caractériser les performances intrinsèques de différents SiPMs. Cette étude s'inscrit dans le cadre de l'optimisation du fonctionnement des SiPMs comme photodétecteur pour le développement de nouvelles sondes positon per-opératoires. Nos mesures se sont donc principalement focalisées sur les performances les plus importantes pour la détection  $\beta$  : l'efficacité de détection (PDE), le bruit d'obscurité (DCR et distribution en amplitude) et le bruit corrélé (crosstalk et afterpulses). L'impact de la géométrie (taille et nombre de cellules) et des paramètres de contrôle du SiPM (tension d'alimentation et température) sur ces caractéristiques a également été étudié en détail [Hudin et al., 2011].

### 2.2.1 Le dispositif expérimental

Pour réaliser l'ensemble de ces mesures, un banc de caractérisation des SiPMs a été développé en collaboration avec le service détecteur du LAL (Laboratoire de l'Accélérateur Linéaire, Orsay). Différents SiPMs ont été étudiés afin de déterminer les caractéristiques les plus adaptées à la mesure de la lumière de scintillation pour la détection  $\beta$ .

#### 2.2.1.1 Le banc de mesure

La structure de base du banc de mesure est décrite sur la figure 2.14. Elle s'inspire du montage développé par Dinu et al. [Dinu et al., 2009]. Le SiPM est placé sur un circuit électronique assurant son alimentation et la mesure du courant. Un amplificateur en série assure, à travers sa résistance d'entrée interne de 50  $\Omega$ , la conversion en tension et l'amplification de l'impulsion de courant issue du SiPM. Les mesures de gain et de DCR ont

été réalisées avec un amplificateur MITEQ AM 1309 qui possède un gain de 51 dB, un très faible bruit (8 mV RMS) et une large bande passante de manière à ne pas déformer les signaux (0,001 MHz à 1 GHz). Les mesures de PDE et de bruit corrélé ont été obtenus avec un amplificateur MITEQ AU-1310 de performances identiques mais pourvu d'un gain de 33 dB. Le signal en sortie de l'amplificateur est numérisé à l'aide d'un oscilloscope Tektronix DPO 7254 (bande passante 2,5 GHz) avec une fréquence d'échantillonnage pouvant aller jusqu'à 40 GSamples/s (25 ps par point). Les signaux sont ensuite transférés vers le logiciel d'acquisition via une connexion Ethernet qui permet également de piloter l'oscilloscope. Afin de réaliser les mesures sans pollution lumineuse extérieure, le montage électronique est placé dans une boîte noire hermétique. Cette boîte est elle-même placée dans une enceinte thermostatée Fisher Bioblock afin de pouvoir étudier le comportement du SiPM en fonction de la température. Cette enceinte permet de moduler la température avec une précision de  $\pm 0,1$  °C entre -10 °C et +50 °C. La température est contrôlée grâce à une sonde de température PT100 placée le plus proche possible du SiPM. Cette sonde est lue par un multimètre Keithley 2100 interfacé avec le logiciel d'acquisition via une connexion USB. L'alimentation du SiPM est assurée par un source-mètre Keithley 2611A qui permet de fournir une tension continue très stable allant jusqu'à 200 V avec une précision de 5 mV. Celui-ci nous permet également de contrôler le courant délivré par le SiPM avec une sensibilité de 1 pA. L'alimentation est commandée par le logiciel d'acquisition via un port RS-232.

Le PDE et le bruit corrélé ont été mesurés en éclairant les SiPMs avec une LED bleue utilisée en mode impulsif. Celle-ci est alimentée par un générateur HP8131A délivrant des impulsions à une fréquence de 1MHz. La longueur d'onde de la LED, contrôlée avec un monochromateur ( $\lambda_{max}=470$  nm et  $\Delta\lambda=28$  nm), a été choisie pour être proche de la longueur d'onde d'émission maximum de la plupart des scintillateurs plastiques utilisés pour la détection  $\beta$ . Cette longueur d'onde correspond également à la région de sensibilité maximale

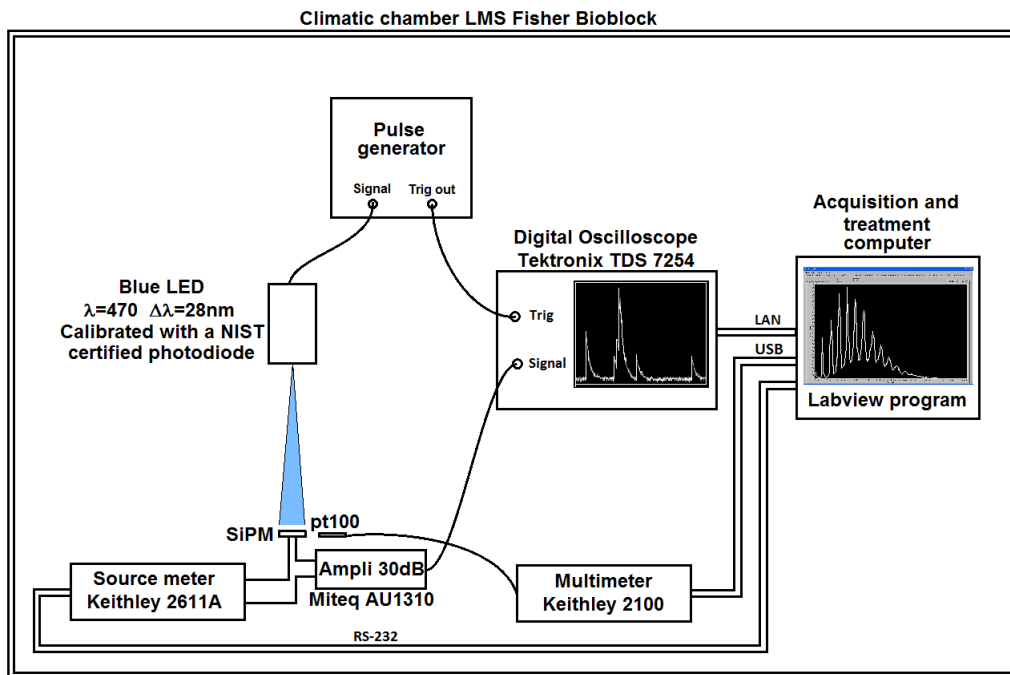


FIGURE 2.14 – Schéma du banc de mesure pour la caractérisation des SiPMs

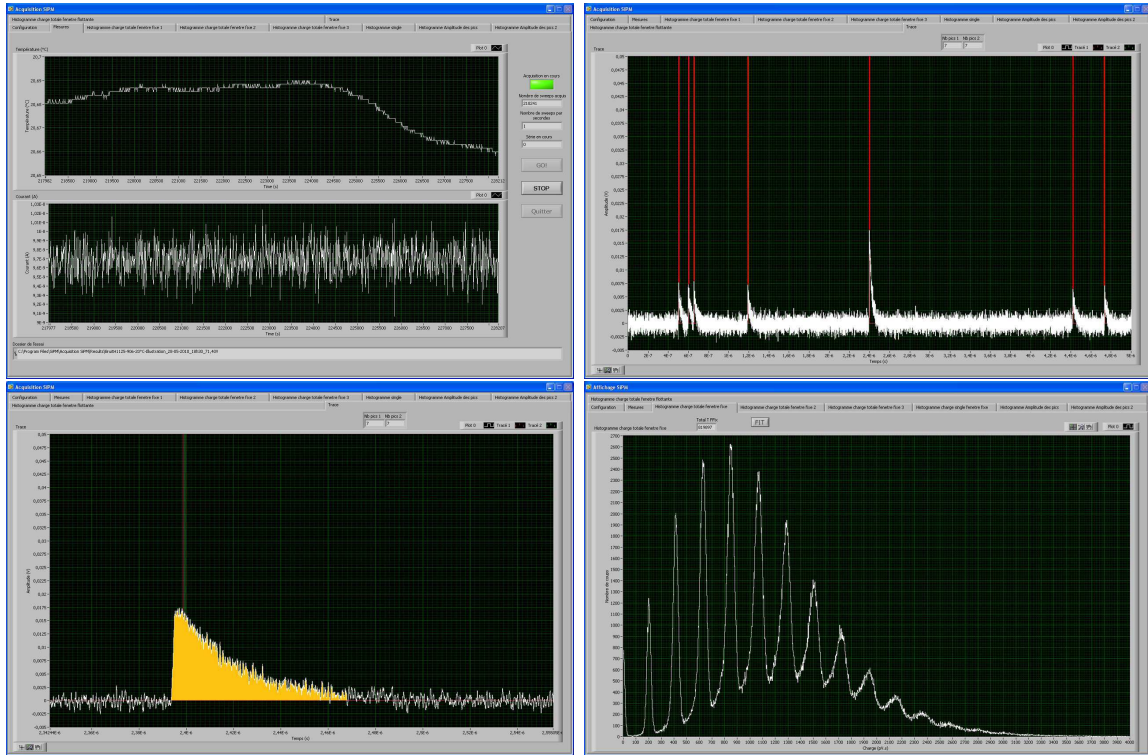


FIGURE 2.15 – *Traitement des signaux avec le logiciel : acquisition de la température et du courant (Haut Gauche), acquisition des traces et détection des pics (Haut Droit), intégration des impulsions (Bas Gauche), histogramme des charges pour une source lumineuse (Bas Droit)*

des SiPMs utilisés dans cette étude. La largeur temporelle des impulsions lumineuses à la sortie de la LED est inférieure à 30 ns FWHM. La LED est placée derrière un diffuseur et à 10 cm du SiPM afin de garantir une illumination uniforme du détecteur avec une incidence quasi-normale à sa surface. L'intensité à la sortie de la source lumineuse est contrôlée à l'aide d'une photodiode calibrée selon les normes du NIST (GENTEC-EO, PH100-Si, sensibilité de 16pW @ 470 nm) et éclairée dans les mêmes conditions que le SiPM. La quantité de photons  $n_{ph}$  frappant la surface du SiPM est ajustée à l'aide de filtres à densité neutre afin d'obtenir une intensité lumineuse moyenne inférieure à un photon par impulsion (environ 0,5 photons/impulsion).

### 2.2.1.2 Le logiciel d'acquisition

Pour enregistrer et traiter les données issues des différents instruments de mesure, un logiciel d'acquisition a été développé sous Labview (fig. 2.15). Celui-ci permet tout d'abord de configurer l'oscilloscope, le source-mètre et le multimètre grâce aux drivers Tektronix et Keithley dédiés. Il permet ensuite d'effectuer en parallèle l'acquisition et le traitement des signaux issus de l'oscilloscope, ainsi que l'enregistrement de la température et du courant délivré par le SiPM. L'analyse des signaux enregistrés par l'oscilloscope commence par la soustraction de la ligne de base. Le logiciel effectue ensuite la détection des impulsions sur le signal enregistré. On procède alors de manière différente selon le type de mesure réalisée.

Dans le cas du gain ou du DCR, les mesures sont basées sur l'analyse des signaux issus du

bruit d'obscurité. Ceux-ci ayant une fréquence élevée (plusieurs centaines à plusieurs milliers de kHz), on acquiert le signal par « traces » de 200  $\mu\text{s}$  avec une fréquence d'échantillonnage de 5 GSamples/s (200 ps par point). Le logiciel effectue alors la détection des pics dans la trace (fig. 2.15). Pour cela, il utilise un algorithme basé sur des ajustements quadratiques. Cet algorithme nécessite un réglage fin du seuil de détection et de la largeur à mi-hauteur des pics, qui ont été optimisés pour chaque type de détecteur. Cette méthode permet d'effectuer le traitement et l'enregistrement d'environ une trace par seconde, chaque trace contenant entre quelques dizaines et quelques centaines d'impulsions. Connaissant la durée d'une trace, il est possible de calculer le taux de comptage du bruit d'obscurité (DCR) en s'affranchissant du temps mort du système d'acquisition. Ce taux de comptage est égal au nombre de pics détectés divisés par le produit de la durée d'une trace et du nombre de traces mesurées. Chaque pic est ensuite intégré pendant une durée qui correspond au temps de recharge de la cellule du SiPM et qui varie, selon la taille des cellules de 40 ns à 150 ns. Le résultat est ensuite présenté sous la forme d'un histogramme en charge (fig. 2.15). Cette charge, initialement exprimée en pV.s, est convertie en coulomb puis en nombre de charges à l'aide de la formule suivante :

$$Q = \frac{I}{Z_{\text{ampli}} \cdot G_{\text{ampli}}} \quad (2.11)$$

où  $Q$  est la charge en coulomb,  $I$  est l'intégrale du signal en pV.s,  $Z_{\text{ampli}}$  l'impédance d'entrée de l'amplificateur (50  $\Omega$ ), et  $G_{\text{ampli}}$  son gain.

Les mesures de PDE et de bruit corrélé ont été réalisées à partir du même dispositif d'acquisition, mais en déclenchant l'intégration des impulsions numérisés par une fenêtre de coïncidence de 95 ns synchronisé sur le générateur alimentant la LED. Une seconde fenêtre d'acquisition est ouverte entre deux impulsions lumineuses, soit 500 ns après l'ouverture de la première fenêtre, afin d'estimer le nombre de coïncidences fortuites dues au bruit d'obscurité (LED éteinte). Chaque événement est intégré et deux histogrammes en charge sont calculés pour le signal en coïncidence avec la LED et le signal d'obscurité.

Pour étudier des signaux de fréquence faible (quelques centaines de Hz) tels que le bruit à haut seuil ou des signaux lumineux issus d'un scintillateur, l'acquisition par trace de 200  $\mu\text{s}$  n'est pas utilisable car la probabilité d'avoir un événement dans la trace est trop faible et le temps mort associé d'une seconde devient alors trop important. Pour ces mesures, on utilise donc une fenêtre d'acquisition de quelques centaines de ns adaptée à la durée de l'impulsion. Le seuil du trigger est choisi suffisamment haut pour avoir une faible fréquence de DCR et on considère que la position du pic sur la trace est celle du trigger (approximation justifiée car le temps de montée du signal du SiPM est de l'ordre de la ns). L'oscilloscope est alors basculé en mode d'acquisition "FastFrame" qui consiste à acquérir et à enregistrer un paquet de traces sans les afficher. Cette méthode permet de minimiser le temps mort d'acquisition jusqu'à des fréquences d'événement de plusieurs kHz. Chaque trace étant référencée en temps, il est alors possible de déterminer le taux de comptage des impulsions.

### 2.2.1.3 Les SiPMs étudiés

Pour ces mesures nous avons évalué 5 modèles de chez Hamamatsu pour évaluer l'influence de leur géométrie (taille des cellules et surface totale) sur leur performances

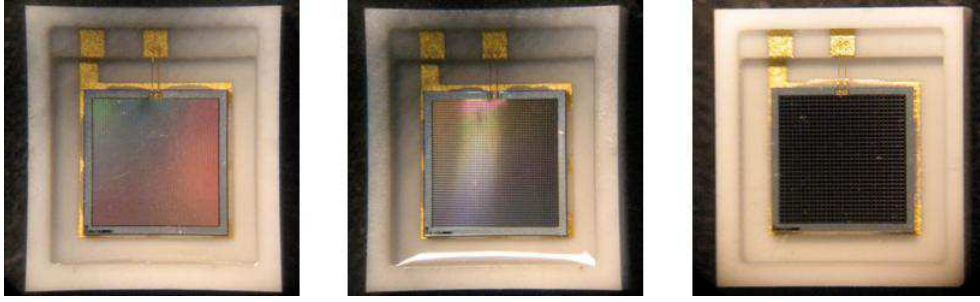


FIGURE 2.16 – *SiPMs* Hamamatsu de  $3 \times 3 \text{ mm}^2$  avec des cellules de  $25 \times 25 \mu\text{m}^2$  (gauche),  $50 \times 50 \mu\text{m}^2$  (centre) et  $100 \times 100 \mu\text{m}^2$  (droite)

[Hamamatsu, n.d.]. Les caractéristiques de ces modèles sont présentées dans le tableau 2.3.

Désignation	Surface Totale ( $\text{mm}^2$ )	Surface totale des cellules ( $\mu\text{m}^2$ )	Surface active des cellules ( $\mu\text{m}^2$ )	Nombre de cellules	Taux de remplissage (%)
MPPC11-25	1x1	25x25	14x14	1600	31
MPPC11-50	1x1	50x50	39x39	400	61
MPPC33-25	3x3	25x25	14x14	14400	31
MPPC33-50	3x3	50x50	39x39	3600	61
MPPC33-100	3x3	100x100	89x89	900	79

TABLEAU 2.3 – *Caractéristiques géométriques des SiPM Hamamatsu étudiés*

Nous avons choisi d'évaluer les SiPMs produits par Hamamatsu, car parmi tous les modèles commerciaux actuellement disponibles, ils présentent le meilleur compromis en terme de PDE et de DCR ce qui est un point crucial pour la détection  $\beta$  (DCR entre 300-600 kHz et PDE entre 25-65 % pour des modèles de  $1 \times 1 \text{ mm}^2$  contre 0,8-1,3 MHz et 20-23 % chez SensL) [Dinu et al., 2009]. De plus, la structure de ces SiPMs, de type p/n, est optimisée dans le bleu ( $\lambda_{\text{max}}=440 \text{ nm}$ ) et est donc parfaitement adaptée à la longueur d'onde d'émission des scintillateurs plastiques utilisés pour la détection  $\beta$  (St Gobain BC400,  $\lambda_{\text{max}}=423 \text{ nm}$ ). Enfin, la polarité positive des signaux issus des SiPMs Hamamatsu est adaptée à l'électronique de lecture utilisée pour développer nos systèmes de détection per-opérateur (cf. chap. 4). Deux modèles de MPPC33-50 aux caractéristiques géométriques identiques ont été évalués. Le second correspond à une nouvelle génération de capteur optimisé en terme de bruit d'obscurité. On distinguera ces deux SiPMs par les suffixes BB (bas bruit) et HB (haut bruit). Les principaux paramètres influençant les performances de détection des SiPM sont la surtension et la température. Nous avons donc réalisé nos mesures pour des surtensions  $\Delta V = V_{\text{bias}} - V_{\text{BD}}$  de  $\Delta V/V_{\text{BD}} \approx 1,5\text{-}6,5 \%$ ,  $0,5\text{-}3,5 \%$  et  $0,5\text{-}2 \%$  pour les SiPMs avec des cellules de  $25 \times 25 \mu\text{m}^2$ ,  $50 \times 50 \mu\text{m}^2$  et  $100 \times 100 \mu\text{m}^2$ , respectivement. Ces mesures ont également été réalisées pour des températures de  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  et  $38 \text{ }^\circ\text{C}$ .

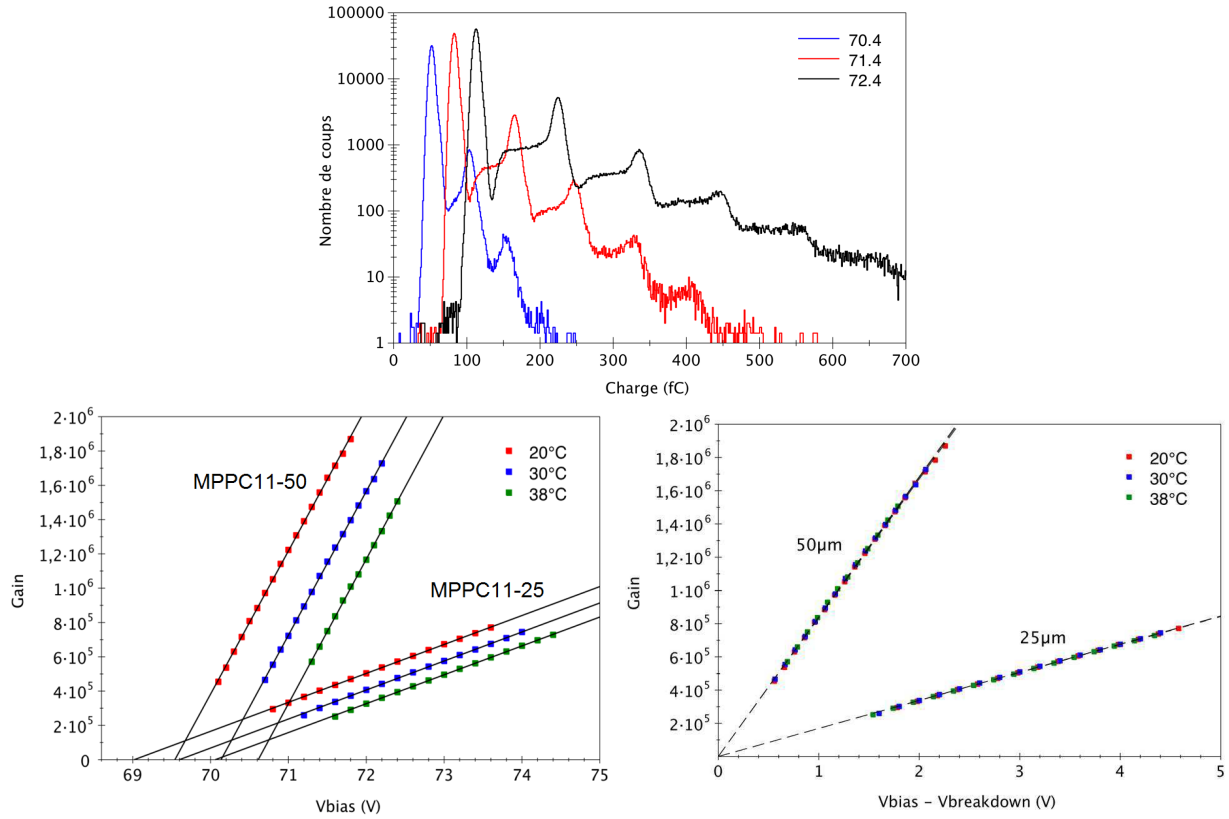


FIGURE 2.17 – Spectre de bruit d'obscurité pour un MPPC11-25 à 20 °C pour trois valeurs de  $V_{bias}$  (haut) Gain des MPPC33-25 et MPPC33-50 à 20, 30 et 38 °C exprimé en fonction de  $V_{bias}$  (bas gauche) et en fonction de la surtension  $\Delta V = V_{bias} - V_{BD}$  (bas droite). Les ajustements linéaires sur chacune des courbes sont représentés par un trait noir.

## 2.2.2 Résultats

### 2.2.2.1 Le gain

Le gain intrinsèque du SiPM peut être calculé à partir des spectres mesurés sur le bruit d'obscurité (fig. 2.17). On observe sur ces spectres une excellente résolution des pics individuels correspondant à une ou plusieurs cellules activées simultanément. Cette résolution élevée démontre tout d'abord le faible bruit électronique du système, mais également la faible fluctuation du nombre de charges développées par avalanche et l'excellente uniformité du gain des cellules (la capacité  $C_D$  des cellules et leur tension de décharge  $V_{BD}$  ont une très faible dispersion d'une cellule à l'autre). Le premier pic (1 cellule activée/1 photoélectron) correspond à la charge développée par une cellule unique déclenchée par un événement de bruit. Les pics de deux, trois ou quatre photoélectrons sont liés au phénomène de diaphonie optique entre cellules. Les événements de bruit entre les pics principaux correspondent à des afterpulses (dont l'amplitude est inférieure à un photoélectron) intégrés en même temps que les impulsions issues de l'avalanche primaire (bruit d'obscurité simple ou diaphonie) (cf. §2.2.2.3). En mesurant l'écart entre deux pics successifs grâce un algorithme de fit gaussien, on détermine la charge moyenne  $Q_{cell}$  développée dans une cellule par un porteur de charge primaire au cours d'une décharge Geiger Müller, c'est à dire le gain du SiPM (formule (2.18)).



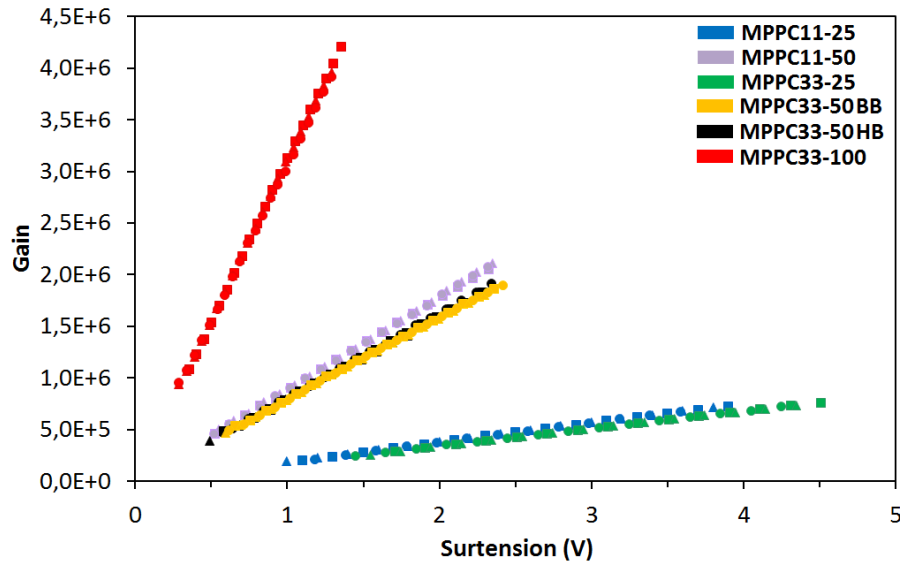


FIGURE 2.18 – Variation du gain en fonction de la surtension pour les 5 modèles de SiPM à 20 °C (□), 30 °C (Δ) et 38 °C (○). L'erreur relative sur la mesure du gain est inférieure à 1,6 % et n'est pas représentée sur la figure.

La variation du gain en fonction de  $V_{bias}$  obtenue pour les SiPMs MPPC11-25 et MPPC11-50 est présentée sur la figure 2.17 pour trois températures différentes. On constate, comme prévu par la théorie, que le gain varie linéairement en fonction de  $V_{bias}$  quelque soit la température. A partir de ces variations, il est possible de déterminer la tension de décharge  $V_{BD}$  en appliquant un fit linéaire et en extrapolant la tension correspondant à un gain unitaire. La pente de chaque droite permet également de remonter directement à la capacité  $C_D$  des cellules de chaque SiPM. L'influence de la température sur le gain est également illustrée sur la figure 2.17 : le gain diminue lorsque la température augmente, en raison de l'augmentation du  $V_{BD}$ . En revanche, les pentes ne varient pas avec la température, puisqu'elles ne dépendent que de la capacités  $C_D$  des cellules. Le gain est donc indépendant de la température pour une surtension  $\Delta V = V_{bias} - V_{BD}$  constante (fig. 2.17). Ce résultat est important car il indique que pour compenser les effets de la température sur le gain du SiPM, il sera nécessaire et suffisant d'asservir  $V_{bias}$  à la température afin d'assurer une surtension constante.

La figure 2.18 présente les résultats de la variation du gain en fonction de la surtension et de la température pour les 5 modèles de SiPM évalués. Les caractéristiques électriques intrinsèques des SiPMs issues de ces courbes sont résumées dans le tableau 2.4. Les capacités des cellules sont proportionnelles à leur surface totale et de l'ordre de 30 fF, 130 fF et 500 fF pour des cellules de 25  $\mu\text{m}$ , 50  $\mu\text{m}$  et 100  $\mu\text{m}$ , respectivement. Les SiPMs avec les plus grandes cellules ont donc les plus forts gains et sont également les plus sensibles à une variation du  $V_{bias}$ . Les variations relatives maximales des gains à 20 °C, qui dépendent de  $V_{bias}$ , restent toutefois inférieures à 0,3 %/mV quelque soit le SiPM. L'augmentation linéaire de  $V_{BD}$  avec la température est comprise entre 50 et 60 mV/°C. Cette augmentation se traduit par une diminution linéaire du gain avec la température pour un  $V_{bias}$  donné. La variation absolue du gain en fonction de la température est indépendante de  $V_{bias}$  et est de l'ordre de  $-10^4$ /°C,  $-5 \times 10^4$ /°C,  $-18 \times 10^4$ /°C pour des cellules de 25  $\mu\text{m}$ , 50  $\mu\text{m}$  et 100  $\mu\text{m}$ , respectivement. La variation relative maximale correspondante (correspondant à la tension d'alimentation la

Désignation	$V_{BD}(V)$	$V_{BD} \text{ vs } T$ (mV/°C)	$C_D$ (fF)	Gain G
MPPC11-25	68,7±0,02	51±0,52	30±0,2	2-7,3.10 <sup>5</sup>
MPPC11-50	69,18±0,008	56±1,2	140±0,6	0,5-2,1.10 <sup>6</sup>
MPPC33-25	69,1±0,011	59±1,6	27±0,1	2,5-7,6.10 <sup>5</sup>
MPPC33-50BB	69,84±0,01	58±0,8	126±0,6	0,5-1,9.10 <sup>6</sup>
MPPC33-50HB	69,52±0,006	58±1	130±1,7	0,4-1,8.10 <sup>6</sup>
MPPC33-100	68,05±0,004	56±0,07	500±1,4	0,9-4,2.10 <sup>6</sup>
Désignation	$\Delta G \text{ vs } V_{bias}$ (mV <sup>-1</sup> )	$(\frac{\Delta G}{G})_{max} \text{ vs } V_{bias}$ (%/mV)	$\Delta G \text{ vs } T$ (°C <sup>-1</sup> )	$(\frac{\Delta G}{G})_{max} \text{ vs } T$ (%/°C)
MPPC11-25	190±1,2	9.10 <sup>-2</sup> ±1,5.10 <sup>-3</sup>	9,7.10 <sup>3</sup> ±329	-5±0,2
MPPC11-50	900±3,6	14.10 <sup>-2</sup> ±1,3.10 <sup>-3</sup>	5.10 <sup>4</sup> ±1000	-11±0,5
MPPC33-25	170±0,9	6.10 <sup>-2</sup> ±0,2.10 <sup>-3</sup>	9,9.10 <sup>3</sup> ±407	-4±0,2
MPPC33-50BB	790±3,4	15.10 <sup>-2</sup> ±1,9.10 <sup>-3</sup>	4,6.10 <sup>4</sup> ±757	-10±0,2
MPPC33-50HB	800±4,3	16.10 <sup>-2</sup> ±2,5.10 <sup>-3</sup>	4,6.10 <sup>4</sup> ±1540	-12±0,5
MPPC33-100	3100±11,7	29.10 <sup>-2</sup> ±3.10 <sup>-3</sup>	18.10 <sup>4</sup> ±1270	-19±0,3

TABLEAU 2.4 – Caractéristiques électriques intrinsèques des 5 modèles de SiPMs. Les valeurs de  $V_{BD}$ , de gain  $G$  et de  $(\Delta G/G)_{max}$  en fonction de  $V_{bias}$  sont données pour  $T=20$  °C.

plus basse) est comprise entre -4 %/°C et -19 %/°C. Les variations du gain en fonction de  $V_{bias}$  et de la température sont donc importantes et doivent être précisément contrôlées. Toutefois, cette dépendance doit être comparée à celle des photodiodes à avalanche qui est de l'ordre de 1 %/mV et 5 %/°C pour un gain de 100 [Buzhan et al., 2003].

### 2.2.2.2 L'efficacité de détection

L'efficacité de détection des SiPMs a été mesurée en mode comptage de photon en utilisant des impulsions lumineuses de faible intensité. On peut donc considérer que le nombre de décharges primaires suit une loi de distribution Poissonienne. La probabilité  $P(0)$  de ne pas détecter une impulsion lumineuse (zéro cellule activée) est donc :

$$P(0) = e^{-n_{pe}} \quad (2.12)$$

où  $n_{pe}$  est le nombre moyen de photoélectrons primaires déclenché par une impulsion lumineuse. On en déduit alors que le PDE est :

$$PDE = \frac{n_{pe}}{n_{ph}} = \frac{1}{n_{ph}} \left( -\ln \left( \frac{n_{ped}}{n_{tot}} \right) + \ln \left( \frac{n_{ped}^0}{n_{tot}^0} \right) \right) \quad (2.13)$$

où  $n_{ph}$  est le nombre de photons frappant la surface du SiPM tel que mesuré par la photodiode calibrée.  $n_{ped}$  est le nombre d'impulsions de lumière pour lesquels aucun photoélectron n'a été détecté et qui sont donc situés dans le piedestal du spectre (fig. 2.19).  $n_{tot}$  est le nombre total d'impulsions lumineuses ayant éclairé le SiPM pendant la mesure.  $n_{ped}^0$  et  $n_{tot}^0$  correspondent aux mêmes grandeurs lorsque la LED est éteinte et permettent de quantifier le nombre d'événements fortuits liés au bruit d'obscurité et détectés en coïncidence



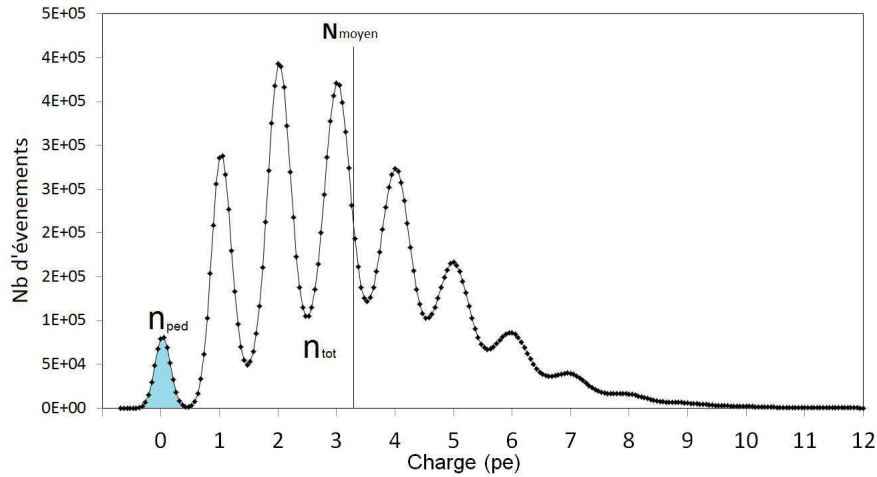


FIGURE 2.19 – Spectre de la LED utilisé pour le calcul de l'efficacité de détection. Le spectre avec LED éteinte est analysé de la même manière pour quantifier l'influence du bruit d'obscurité.

avec les impulsions lumineuses.  $n_{ped}$  et  $n_{ped}^0$  sont estimés à partir de l'intégrale du nombre d'événements du spectre en charge de la LED allumée et éteinte en dessous de 0,5 photoélectron.  $n_{tot}$  et  $n_{tot}^0$  sont mesurés à partir du nombre total d'événements dans le spectre de la LED allumée et éteinte, en incluant les événements appartenant au piédestal. Par rapport aux méthodes basées sur la mesure de la charge moyenne produite lors de la détection d'une impulsion lumineuse et généralement utilisées par les fabricants pour caractériser leurs SiPMs, la méthode de comptage, basée sur la mesure de la probabilité de ne pas détecter l'impulsion, permet de supprimer l'effet de la diaphonie optique et des afterpulses qui distord la distribution Poissonnienne du nombre de photoélectrons vers les grandes valeurs, entraînant ainsi une surestimation significative du PDE, notamment pour les hauts  $V_{bias}$  et les hautes températures.

La figure 2.20 montre que le PDE augmente avec la surtension mais est insensible à la température pour une surtension et donc un gain constant. Les courbes confirment également la forte dépendance du PDE avec l'efficacité géométrique du SiPM puisque le PDE augmente fortement avec la taille des cellules mais pas avec leur nombre. L'augmentation avec la surtension s'explique par l'augmentation de la probabilité de déclenchement d'une avalanche. Lorsque celle-ci tend vers 1, le PDE sature. Cette saturation est principalement visible sur les SiPMs équipés de cellules de  $25\ \mu\text{m}$ . Pour les cellules plus grandes, l'augmentation trop importante du bruit d'obscurité et des probabilités de crosstalk et d'afterpulses (fig. 2.21) pour les surtensions élevées limite la gamme d'utilisation du  $V_{bias}$  et ne permet pas d'atteindre une probabilité d'avalanche, et donc un PDE, optimale [Buzhan et al., 2006]. La valeur maximale du PDE obtenu pour les différents SiPMs (environ 22% pour les cellules de  $25\ \mu\text{m}$  et 37% pour ceux de  $50\ \mu\text{m}$  et  $100\ \mu\text{m}$ ) ne varie donc pas comme leur efficacité géométrique. Comme déjà rapporté par d'autres études [Dinu et al., 2009; Bonanno et al., 2009], les valeurs de PDE mesurées ici sont très différentes des valeurs de références données par Hamamatsu : 25% (cellule de  $25\ \mu\text{m}$ ) 50% ( $50\ \mu\text{m}$ ) et 65% ( $100\ \mu\text{m}$ ) [Hamamatsu, n.d.]. Ces écarts s'expliquent par la méthode en courant utilisée par Hamamatsu pour la mesure du PDE, qui inclut la contribution de la diaphonie optique et des afterpulses. Comme ce bruit corrélé augmente significativement avec la taille des cellules (cf 2.2.2.3), l'écart observé est plus important pour les cellules de  $100\ \mu\text{m}$ . Nos mesures sont par contre en bon accord

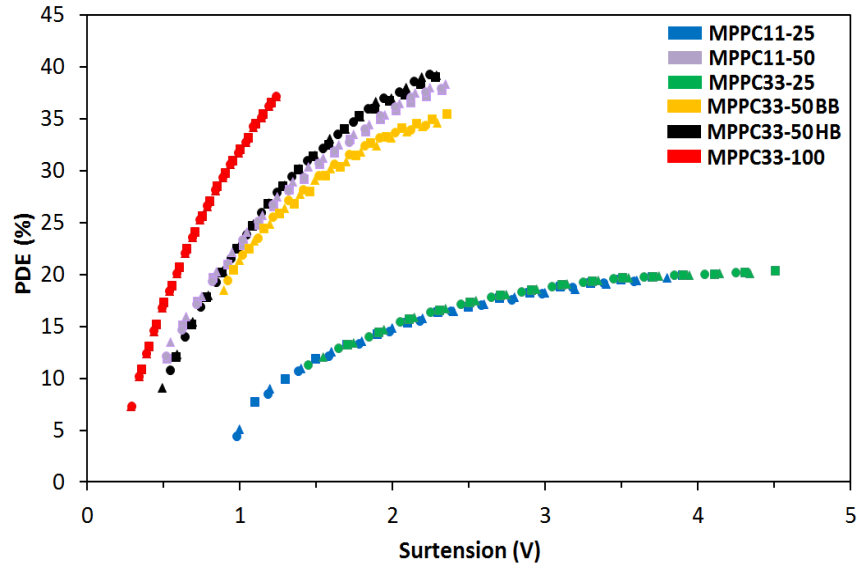


FIGURE 2.20 – Efficacité de détection en fonction de la surtension à 20 °C ( $\square$ ), 30 °C ( $\Delta$ ) et 38 °C ( $\circ$ ). L'erreur relative sur la mesure du PDE est d'environ 3 % et n'est pas représentée sur les courbes

avec une étude exhaustive récente basée sur un montage expérimental différent [Eckert et al., 2010].

### 2.2.2.3 Le nombre moyen de cellules activées par avalanche primaire : la diaphonie optique et les afterpulses

Le nombre total de cellules activées par une avalanche primaire déclenchée par un événement de bruit ou un photon traduit l'importance du bruit corrélé sur la formation du signal en sortie d'un SiPM. La distribution (moyenne et variance relative) de ce nombre de cellules a été déterminée à partir du même montage expérimental que celui utilisé pour mesurer le PDE. Le spectre en charge mesuré avec la LED est tout d'abord corrigé de la contribution des événements fortuits dus au bruit d'obscurité puis exprimé en nombre de photoélectrons d'après les mesures de gain (fig. 2.18). Le ratio entre le nombre moyen de photoélectrons  $N_{moyen}$  (fig. 2.19) créés par une impulsion lumineuse (en incluant les événements du piédestal) et le nombre moyen de décharges primaires  $n_{pe}$  déterminé à partir des mesures de PDE nous permet de quantifier le nombre moyen de cellules activées par une avalanche primaire  $\overline{n_f}$ . Cette valeur indique à la fois la contribution de la diaphonie et des afterpulses mais ne permet cependant pas de les discriminer. Elle représente le gain réel du SiPM, c'est à dire la relation effective entre le nombre de décharges primaires et la charge totale à la sortie du SiPM.

Les valeurs du nombre moyen de cellules activées par une décharge primaire sont présentées sur la figure 2.21. On observe tout d'abord que ce nombre moyen est supérieur à 1 et augmente fortement avec la surtension en raison de l'augmentation des probabilités de diaphonie optique et d'afterpulses. Ces probabilités sont proportionnelles au gain et à la probabilité d'avalanche  $P_{avalanche}$ , qui augmentent avec la surtension. Elles sont en revanche presque indépendantes de la température pour une surtension et donc un gain constant. De la même manière, la variance relative sur le nombre moyen de cellules activées augmente

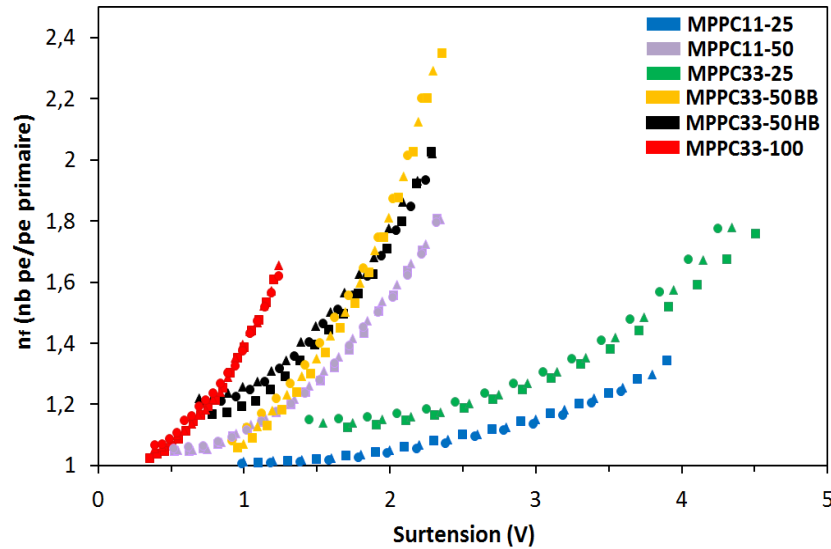


FIGURE 2.21 – Nombre moyen de cellules activées par avalanche primaire en fonction de la surtension à 20 °C ( $\square$ ), 30 °C ( $\Delta$ ) et 38 °C ( $\circ$ ). L'erreur relative sur la mesure de  $\bar{n}_f$  est en moyenne de 1,7% et n'est pas représentée sur les courbes.

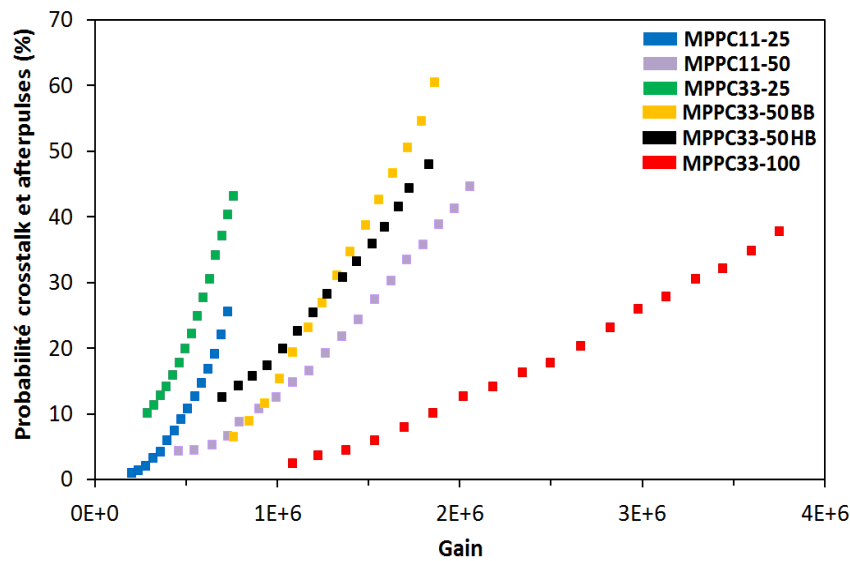


FIGURE 2.22 – Probabilité de diaphonie optique et d'afterpulses en fonction du gain à 20 °C pour différents SiPMs.

fortement avec la surtension et est indépendante de la température pour un gain constant, comme déjà mis en évidence par d'autres études [Musienko et al., 2006]. De manière simplifiée, le nombre équivalent de cellules activées par un trigger primaire via les phénomènes de diaphonie optique et d'afterpulses peut être modélisé par une distribution géométrique [Balagura et al., 2006; Vinogradov, 2012]. Ce modèle est basé sur l'approximation qu'un évènement primaire peut uniquement produire zéro ou un évènement secondaire (crosstalk ou afterpulse) qui peut à son tour créer uniquement zéro ou un évènement tertiaire... Dans cette progression géométrique, chaque trigger primaire peut déclencher  $k$  cellules secondaires avec une distribution de probabilité exponentielle de la forme  $\alpha^{k-1}$  où  $\alpha$  est la somme des

probabilités de crosstalk et d'afterpulses [Vinogradov, 2012]. Cette distribution exponentielle des événements secondaires est confirmée lorsqu'on observe le spectre en charge du bruit d'obscurité (fig. 2.24). Dans le modèle géométrique, le nombre moyen  $\bar{n}_f$  de cellules activées par un trigger primaire est lié aux probabilités de crosstalk et d'afterpulses par la relation :

$$\bar{n}_f = \frac{1}{1 - \alpha} \quad (2.14)$$

La figure 2.22 montre la variation de  $\alpha$  en fonction du gain du SiPM. On constate que  $\alpha$  diminue avec la taille des cellules pour un même gain. Ceci est lié à la fois aux valeurs différentes du  $P_{avalanche}$  des SiPMs et à la diminution du nombre de cellules voisines accessibles. Cette diminution n'est pas compensée par l'augmentation du nombre de défauts cristallins dans des volumes de détection plus importants qui tend à augmenter la probabilité d'afterpulses et qui peut, par contre, expliquer l'augmentation de  $\bar{n}_f$  avec le nombre de cellules pour un même gain de SiPMs (fig. 2.22).

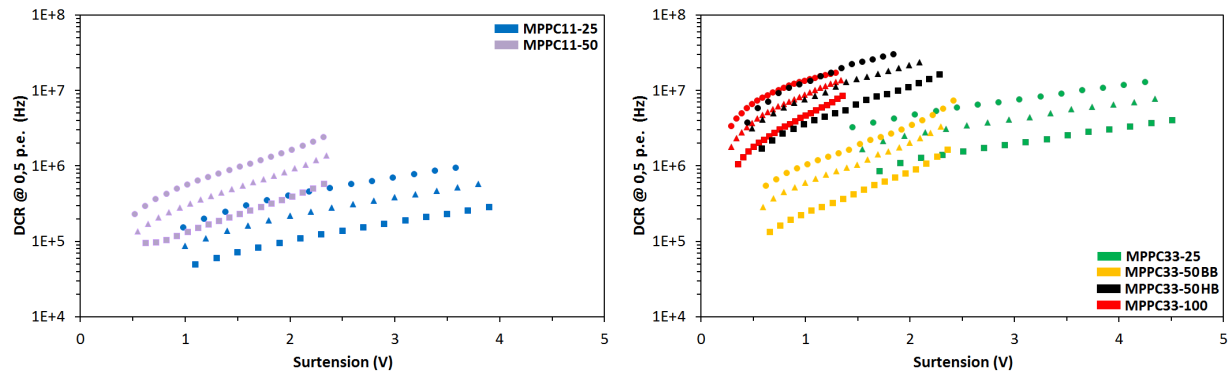


FIGURE 2.23 – Bruit d'obscurité (DCR) en fonction de la surtension pour les modèles de  $1 \times 1 \text{ mm}^2$  (gauche) et  $3 \times 3 \text{ mm}^2$  (droite) à  $20^\circ \text{C}$  ( $\square$ ),  $30^\circ \text{C}$  ( $\Delta$ ) et  $38^\circ \text{C}$  ( $\circ$ ). L'erreur relative sur la mesure du DCR est d'environ 0,2% et n'est pas représentée sur les courbes.

#### 2.2.2.4 Le bruit d'obscurité et le seuil de détection

La figure 2.23 présente le DCR total (taux de comptage du bruit d'obscurité au dessus d'un seuil de 0,5 photoélectrons) en fonction de la surtension et de la température. Le DCR croît quasi-exponentiellement avec la tension d'alimentation, ce qui semble montrer que la composante du bruit d'obscurité liée au champ électrique qui augmente exponentiellement avec l'intensité du champ est dominante quand la surtension devient importante. Pour une taille de cellule donnée, le DCR est directement proportionnel au nombre de cellules (DCR multiplié par 9 entre les SiPMs de  $1 \times 1$  et  $3 \times 3 \text{ mm}^2$  quelles que soient la surtension et la température). Le DCR dépend également de la taille des cellules et plus précisément du volume de la zone de déplétion. Plus le volume actif est élevé, plus le nombre de défauts est important. Il n'existe toutefois pas de relation linéaire entre le DCR et la taille du volume actif : le DCR est multiplié en moyenne par 3,6 entre les SiPMs de  $1 \times 1 \text{ mm}^2 / 25 \mu\text{m}$  et  $50 \mu\text{m}$  alors que la surface active n'est que doublée (Tableau 2.3). La figure 2.23 montre également que le rythme de variation du DCR avec  $V_{bias}$  dépend de la taille des cellules, mais est indépendant de leur nombre. La version bas-bruit du SiPM MPPC33-50 présente un DCR

environ 15 fois inférieur à celui de la version haut-bruit (7,5 MHz contre 480 kHz pour le haut bruit et le bas bruit respectivement à une surtension d'environ 1,6 V). La création spontanée de porteurs de charge primaires dans la zone de déplétion des cellules étant liée en partie à l'agitation thermique, il n'est pas possible de corriger le DCR en ajustant la surtension. On observe ainsi pour une surtension donnée (c'est à dire pour un gain constant) que le DCR augmente avec la température d'un facteur 4 entre 20 °C et 38 °C quel que soit le SiPM utilisé.

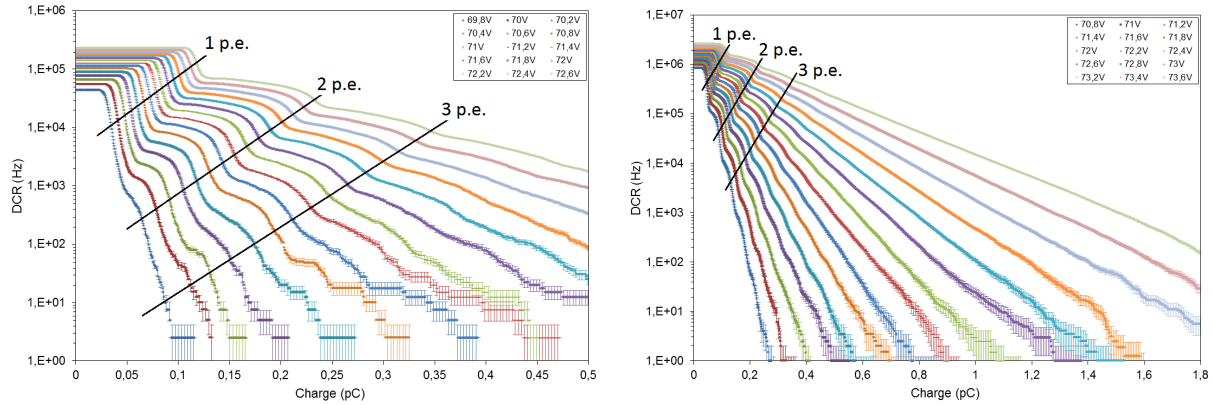


FIGURE 2.24 – Distribution en charge du bruit d'obscurité du MPPC11-25 et du MPPC33-25 en fonction de  $V_{bias}$  ( $T=20$  °C). Les régions correspondant à différents nombres de photoélectrons sont indiquées par un trait.

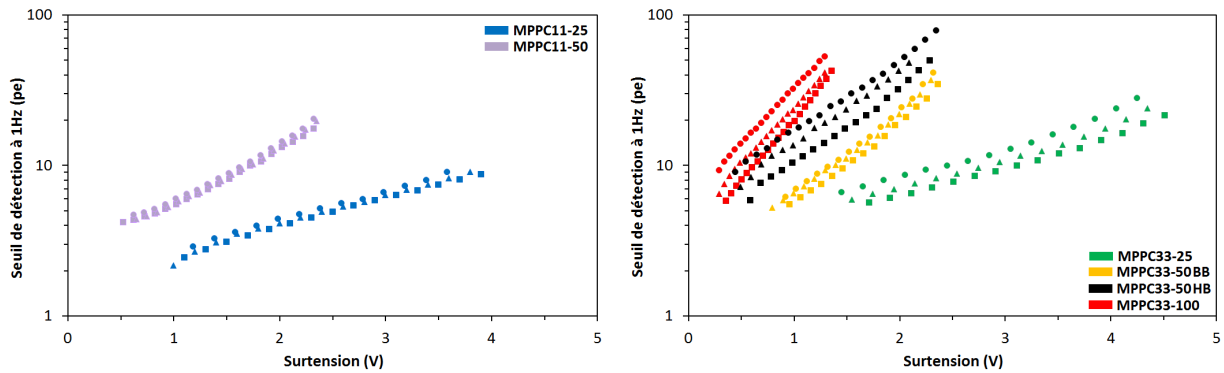


FIGURE 2.25 – Seuil à 1Hz en fonction de la surtension pour les modèles de  $1 \times 1 \text{ mm}^2$  (gauche) et  $3 \times 3 \text{ mm}^2$  (droite) à 20 °C ( $\square$ ), 30 °C ( $\Delta$ ) et 38 °C ( $\circ$ ) (droite). L'erreur relative sur la mesure du seuil est en moyenne de 1,3% et n'est pas représentée sur les courbes.

Au delà de la fréquence, la distribution en charge du bruit d'obscurité est également un point essentiel pour quantifier les capacités de détection  $\beta$  des SiPMs. En intégrant le spectre en charge des impulsions du bruit d'obscurité (fig. 2.17), on obtient la variation du DCR en fonction du seuil de détection en charge (fig. 2.24). Les décrochements observés sur chaque courbe correspondent aux pics de bruit correspondant à un, deux, trois etc... photoélectron. On observe sur ces courbes un grand nombre d'évènements au delà de 1,5 photoélectron. Ces événements représentent la contribution du bruit corrélé (diaphonie et afterpulses) au bruit d'obscurité. Pour le SiPM MPPC33-50BB, le DCR pour un  $V_{bias}$  nominal de 71,6V est de 620kHz à un seuil de 0.5 photoélectron, 380kHz à 1 photoélectron, 10kHz à 3 photoélectrons et environ 150Hz à 5 photoélectrons. La distribution du bruit décroît de

manière quasi-exponentielle en fonction du nombre de photoélectrons avec un nombre moyen de cellules activées par événement de bruit égal à  $\overline{n_f}$  qui peut être très supérieur à 1 comme nous l'avons vu précédemment (cf. §2.2.2.3). Ceci impose d'appliquer un seuil de détection bien au delà de 1 p.e. pour obtenir une fréquence de bruit faible. Pour comparer l'impact de la contamination potentielle du bruit d'obscurité sur la détection  $\beta$  pour différents  $V_{bias}$ , températures et SiPMs, nous avons déterminé le seuil de détection à appliquer afin d'obtenir un DCR de 1Hz (fig. 2.25). Ce seuil est exprimé en nombre équivalent de photoélectrons. En tenant compte des activités qui peuvent être rencontrées en bloc opératoire avec les traceurs actuellement disponibles, ce niveau de bruit apparaît comme une limite raisonnable pour détecter de faibles résidus tumoraux radiomarqués. Des seuils plus bas ou plus hauts peuvent évidemment être tolérés en fonction des conditions expérimentales ou opératoires (détection de la lumière de scintillation sur plusieurs SiPMs, très faible fixation du traceur). Le seuil de détection pour atteindre un DCR de 1 Hz dépend à la fois du DCR total et du niveau du bruit corrélé qui « façonne » la distribution en charge du bruit d'obscurité. Le seuil croît donc fortement, et de manière quasi-exponentielle, avec la surtension comme le DCR et le nombre moyen de cellules activées  $\overline{n_f}$ . Le seuil de détection à 1 Hz peut ainsi augmenter jusqu'à 50 photoélectron pour le MPPC33-50HB à 20 °C et une surtension de 2,3V. Nous avons également montré que la moyenne  $\overline{n_f}$  (fig. 2.21) et la variance relative (données non produites) du nombre de cellules activées par un trigger primaire étaient pratiquement indépendantes de la température pour un gain constant. En conséquence, la sensibilité du seuil de détection à la température est principalement liée à l'intensité du DCR total. Elle est donc très faible pour les siPMs bas bruit (MPPC11-25 et MPPC11-50) et beaucoup plus importante pour les SiPMs les plus bruyants (MPPC33-25, 50-HB et 100). La variation relative maximale du seuil entre 20°C et 38°C est ainsi de l'ordre de 70% pour le MPPC33-50HB et de seulement 22% pour le MPPC11-25.

### 2.2.2.5 Détection indirecte de positons : un compromis entre efficacité de détection et bruit d'obscurité

Comme nous l'avons déjà évoqué, l'optimisation de la sensibilité pour la détection de positons de basse énergie d'un détecteur basé sur utilisation d'un SiPM couplé à un scintillateur résulte d'un compromis entre l'efficacité de détection et le bruit d'obscurité. Le critère décrivant le mieux la limite imposée par le DCR est le seuil à 1Hz. La figure 2.26 présente ce seuil en fonction du PDE pour tous les modèles de SiPM et les trois températures. On constate que le seuil à 1Hz croît beaucoup plus rapidement que le PDE, spécialement pour les SiPMs de  $3 \times 3 \text{ mm}^2$ . Les candidats les plus adaptés à la détection de positons semblent être les SiPMs avec des cellules de  $50 \mu\text{m}$  car à seuil équivalent, ils présentent le plus fort PDE. La dépendance en température du seuil de détection est plus faible pour les SiPMs de plus bas DCR, c'est à dire MPPC11-25, MPPC33-25 et MPPC33-50-BB.

## 2.2.3 Conclusion

Les caractéristiques de détection des différents modèles de SiPM sont résumées dans le tableau 2.5. Les mesures que nous avons réalisées sur cette série de SiPMs montrent que ces détecteurs présentent un gain comparable ( $>10^5$ ) et un PDE supérieur (jusqu'à 37%) à ceux des tubes photomultiplicateurs classiques basés sur la technologie du vide (cf. §2.1). Leur grande compacité les rend donc parfaitement adaptés à une intégration dans des systèmes de

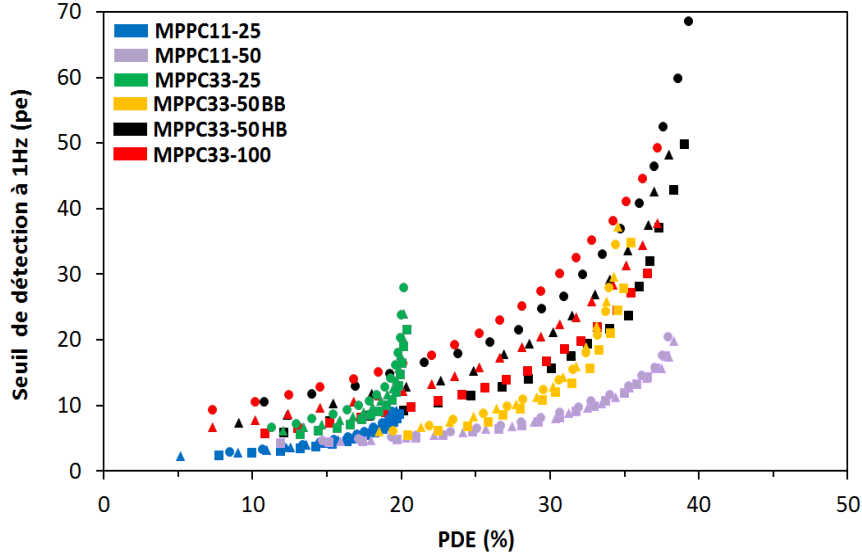


FIGURE 2.26 – Seuil de détection à 1Hz en fonction de l’efficacité de détection à 20 °C ( $\square$ ), 30 °C ( $\Delta$ ) et 38 °C ( $\circ$ )

détection per-opérateur. La principale limite des SiPMs pour la détection de positons est leurs bruits thermique et corrélé élevés qui imposent d’appliquer un seuil de détection de plus d’une dizaine de photoélectrons pour atteindre un niveau de bruit raisonnable. Cette limite impose d’optimiser la collection de la lumière entre le scintillateur et le photodétecteur. Cette étude a également permis de quantifier l’impact important de la température sur les performances des SiPMs (cf. §2.4). Elle a néanmoins montré qu’il est possible de s’affranchir d’une grande partie de cette dépendance en asservissant la tension d’alimentation à la température afin de garantir une surtension constante. Cette compensation est essentielle pour la détection per-opérateur car la compacité requise pour les sondes interdit une régulation de la température avec un système de refroidissement comme un module Peltier. L’influence de ces caractéristiques sur les performances des futures sondes per-opératoires sera étudiée au chapitre suivant dans le cadre d’une étude théorique d’optimisation de leurs géométries.

Désignation	$\Delta V$ (V)	Gain	PDE (%)	DCR (kHz)	Seuil à 1Hz (p.e.)	$\bar{n}_f$
MPPC11-25	2,5	$470 \cdot 10^3$	16,8	138	4,9	1,1
MPPC11-50	1,32	$1180 \cdot 10^3$	28,1	187	7	1,2
MPPC33-25	2,9	$490 \cdot 10^3$	18,5	1800	9,2	1,25
MPPC33-50BB	1,5	$1170 \cdot 10^3$	28	422	9,5	1,3
MPPC33-50HB	1,4	$1100 \cdot 10^3$	30	5400	15,6	1,34
MPPC33-100	0,8	$2500 \cdot 10^3$	27	3300	13,9	1,2

TABLEAU 2.5 – Récapitulatif des caractéristiques mesurées pour chaque modèle de SiPM, pour un  $\Delta V = V_{bias} - V_{BD}$  en milieu de gamme à  $T=20$  °C.

# Chapitre 3

## Optimisation de la géométrie de détection des sondes per-opératoire positon

L’objectif de ma thèse s’inscrit dans le cadre du projet SiPMED (Silicon PhotoMultiplier for bioMEDical imaging), qui vise à développer une nouvelle génération d’imageurs per-opératoires basés sur la technologie des photomultiplicateurs silicium. Mon travail s’est plus précisément focalisé sur le développement de deux sondes positon pour guider l’exérèse chirurgicale des tumeurs solides.

Dans ce troisième chapitre, je présenterai tout d’abord les objectifs de la thèse en justifiant l’approche instrumentale retenue pour nos développements. La géométrie globale des deux sondes et leur principe de fonctionnement seront ensuite présentés. Enfin, je décrirai la méthodologie et les résultats de l’étude théorique destinée à évaluer l’impact de la géométrie des détecteurs sur la sensibilité, les performances spatiales et l’efficacité de réjection du bruit de fond  $\gamma$ . Cette phase d’optimisation a été mise en œuvre en intégrant les caractéristiques intrinsèques des SiPMs évaluées au chapitre précédent.

### 3.1 Les nouvelles sondes per-opératoires positon

Dans cette partie, nous présentons les motivations qui ont conduit à l’approche expérimentale retenue pour le développement des deux sondes per-opératoires. L’architecture de ces sondes sera également décrite en détail.

#### 3.1.1 Motivation de l’approche instrumentale retenue

Le chapitre 1 a montré que la détection de positons était une modalité particulièrement adaptée pour renforcer l’efficacité de la chirurgie des tumeurs solides en permettant de localiser des résidus tumoraux de faible volume ou de faible activité situés dans les berges de la cavité opératoire. Ce type de détection impose toutefois plusieurs contraintes instrumentales :

- La compacité, le poids et l’ergonomie du détecteur sont des paramètres clés pour la détection  $\beta$  puisque la sonde doit être placée au contact des tissus analysés. L’intérêt croissant pour les chirurgies minimalement invasives renforce encore cette nécessité



de développer des systèmes de détection extrêmement miniaturisés capables d'être introduits à l'intérieur de cavités chirurgicales étroites ou couplés à des techniques endoscopiques.

- La sensibilité de la sonde doit être suffisamment élevée pour permettre la localisation de résidus tumoraux faiblement radiomarqués (de l'ordre du kBq/mg de tissus) pendant un temps d'acquisition compatible avec la pratique chirurgicale (quelques minutes).
- La résolution spatiale doit être adaptée à la précision du geste chirurgical (de l'ordre du millimètre).
- Le détecteur doit être capable de discriminer le signal spécifique provenant de la tumeur de celui provenant des tissus sains afin d'améliorer le rapport signal-sur-bruit et la spécificité de la détection. Dans le cas de la détection positon, cela impose de mettre en œuvre un dispositif de discrimination du bruit de fond gamma d'annihilation qui peut représenter une source de contamination importante du signal si les tissus analysés se trouvent à proximité d'une zone d'accumulation non-spécifique du traceur (cœur, vessie, rein, ...).
- La localisation de la tumeur repérée par le détecteur doit pouvoir être corrélée facilement avec sa position réelle dans la plaie opératoire. Ce problème de corrélation apparaît essentiellement avec les imageurs per-opératoires ou les sondes de comptage de grand diamètre. Avec ces dispositifs, le chirurgien doit retirer le détecteur de la plaie opératoire après avoir localisé les tumeurs afin de procéder à leur exérèse. En l'absence de repère anatomique, il n'a pas la certitude que les tissus qu'il extrait ensuite sont exactement ceux repérés sur l'image.

Au delà de la géométrie et des performances de détection, un autre axe important pour améliorer la précision de l'ablation des tissus tumoraux est la possibilité d'intégrer les différents dispositifs d'assistance utilisés lors de la chirurgie. Ceci peut concerner l'association entre la sonde radio-isotopique et l'outil d'excision ou la convergence des informations fournies par cette même sonde, un système de navigation tridimensionnelle et les techniques d'imagerie per-opératoire anatomique telles que l'IRM ou l'échographie ultrasonore [Yamamoto et al., 2004; Wendler et al., 2006, 2010]. Comme pour d'autres domaines de l'imagerie médicale, la mise en œuvre d'approches multimodales incluant détection radio-isotopique et optique (fluorescence) est également une voie très intéressante pour renforcer la spécificité de la localisation de la tumeur en tirant parti de la complémentarité des informations biologiques fournies par ces deux types de traceur [Keereweer et al., 2011; Yang et al., 2011].

Pour répondre à l'ensemble de ces contraintes instrumentales, nous avons choisi de proposer une approche bimodale basée sur le développement de deux sondes per-opératoires positon aux propriétés complémentaires : un imageur de petit champ de vue compris entre 3 et 5 cm<sup>2</sup> et une sonde de comptage. Comme nous l'avons déjà discuté au chapitre 1 (cf. §1.3.2.4.3), l'apport de l'imagerie offre plusieurs avantages par rapport aux compteurs  $\beta$  utilisés actuellement en bloc opératoire [Piert et al., 2007; Farrell et al., 2006]. Elle améliore tout d'abord le rapport signal-sur-bruit grâce à la discrimination spatiale sur la même image du signal et du bruit de fond radioactif. Le champ de vue de l'imageur, qui n'impose pas de compromis entre sensibilité et sélectivité spatiale, permet également de balayer en une seule fois une plus grande zone de tissus ce qui accélère l'exploration de la cavité opératoire. Les régions tumorales identifiées par l'imageur peuvent ensuite être excisées en utilisant la sonde de comptage qui permet de répondre au problème de corrélation entre la position de la

tumeur identifiée sur l'image et sa position réelle dans la plaie. Cette sonde est en effet conçue pour être couplée directement à l'outil d'exérèse afin de réaliser en un seul geste la détection et l'ablation des tissus tumoraux, sans avoir à quitter des yeux la plaie opératoire. Après l'excision, l'imageur peut être à nouveau utilisé pour contrôler la qualité du geste opératoire en recherchant des résidus tumoraux dans la plaie chirurgicale ou en imageant les pièces extraites.

Nous avons montré au cours des chapitres 1 et 2 que les photomultiplicateurs silicium (SiPMs) apparaissent aujourd'hui comme les candidats le plus prometteurs pour répondre aux différentes contraintes associées à l'imagerie per-opératoire qui viennent d'être présentées. Le projet SiPMED a justement pour objectif d'étudier les potentialités des SiPMs pour développer une nouvelle génération d'imageur per-opératoire. Ce projet pluridisciplinaire, mené en collaboration avec le Laboratoire de l'Accélérateur Linéaire (LAL) et les services de gyneco-obstétrique des hôpitaux Lariboisière et Jean Verdier, s'articule autour de deux axes : l'imagerie gamma ultra-compacte et la détection de positons. Mon travail de thèse s'inscrit dans le cadre de ce second axe et dans le prolongement d'une première expérience en détection per-opératoire  $\beta$  menée au laboratoire IMNC [Bogalhas, 2009; Bonzom, 2006]. La sonde de comptage TRIOP développée à l'époque, dont le principe sera décrit en détail plus loin (cf. §3.1.2.1), était également conçue pour être directement associée à l'outil d'exérèse. Un premier prototype a été élaboré autour de fibres optiques claires et scintillantes couplées à un guide de lumière qui transmettait la lumière de scintillation jusqu'à un module de photodétection externe élaboré autour d'un photomultiplicateur multi-anodes [Bogalhas, 2009; Bonzom, 2006] (fig. 3.1). Si l'évaluation de la sonde sur un modèle primate a été prometteuse [Leston et al., 2009], elle a également mis en évidence les limites liées à l'utilisation du guide de lumière. Comme pour la plupart des systèmes de détection  $\beta$  basés sur l'utilisation de matériaux scintillants [Tipnis et al., 2004; Daghighian et al., 1994; Yamamoto et al., 2005], celui-ci permet de conserver la compacité de la sonde en exportant le photodétecteur en dehors de la plaie chirurgicale, mais il réduit en contrepartie sa maniabilité et la collecte de lumière et donc, la sensibilité de détection. Les caractéristiques et les performances des SiPMs doivent permettre de s'affranchir de cette difficulté et de développer des systèmes de comptage ou d'imagerie très compacts tout en conservant une excellente efficacité de détection. Quelques rares prototypes de compteurs [Mester et al., 2011] ou d'imageurs per-opératoires positon [Heckathorne et al., 2008; Stolin et al., 2010] basés sur cette technologie ont été proposés récemment, mais aucune sonde n'a encore, à notre connaissance, été validée cliniquement. Par rapport à la concurrence, l'originalité de nos travaux réside dans l'approche bimodale, compteur et imageur, qui est la seule capable de répondre aux contraintes citées plus haut. Les deux systèmes de détection proposés intègrent également un dispositif de réjection du bruit de fond de 511 keV, ce qui n'est pas le cas dans les travaux précédemment cités.

### 3.1.2 Principe de détection des sondes per-opératoires

Je présenterai ici le principe de fonctionnement de la sonde de comptage et de l'imageur positon per-opératoire. L'influence de la géométrie de la tête de détection, des propriétés physiques de ses composants et des caractéristiques des SiPMs sur les performances des sondes sera également décrite. Ces paramètres ont été optimisés à partir d'une étude théorique qui sera présentée au paragraphe 3.2.1.



FIGURE 3.1 – Têtes de détection grand champ et petit champ de la sonde TRIOP (gauche) association entre la sonde TRIOP et l'outil d'exérèse (aspirateur ultrasonore) (droite)

### 3.1.2.1 La sonde de comptage

La sonde de comptage est basée sur la même architecture que celle de la sonde TRIOP [Bogalhas et al., 2009] (fig. 3.1). Celle-ci est constituée d'un arrangement circulaire discret d'éléments de détection placés autour de l'outil d'exérèse. Chaque élément de détection, qui agit comme un simple compteur de radioactivité, est constitué d'une fibre scintillante de  $500\text{ }\mu\text{m}$  d'épaisseur fusionnée à une fibre claire de même diamètre et de 10 cm de long destinée à guider la lumière de scintillation. Le principal intérêt des scintillateurs plastiques, déjà présenté au chapitre 1, est d'être parfaitement adaptés à la détection de particules  $\beta$ , tout en étant très peu sensibles au bruit de fond gamma de 511 keV. Les fibres plastiques offrent également une grande souplesse dans l'élaboration de la géométrie de la tête de détection. L'épaisseur de la partie scintillante de  $500\text{ }\mu\text{m}$  a été choisie d'après l'étude de Bonzom et al. qui ont montré qu'il s'agit de l'épaisseur offrant le meilleur compromis entre le dépôt d'énergie des positons émis par une source de  $^{18}\text{F}$  et la contamination du bruit de fond gamma [Bonzom et al., 2007]. Cette réjection passive du bruit de fond reste toutefois insuffisante pour obtenir un niveau de contamination suffisamment faible. Une méthode de correction différentielle du bruit de fond est donc implémentée dans la sonde. Des éléments de détection blindés aux  $\beta$  par une couche d'acier inoxydable permettent d'estimer la contamination  $\gamma$ . Le signal de ces fibres « témoin » est ensuite soustrait de celui des autres éléments de détection, appelés fibres « signal », afin d'obtenir le signal  $\beta$  pur. Par rapport aux méthodes de réjection basées sur la détection en coïncidence du positon et d'un  $\gamma$  d'annihilation, la méthode de soustraction permet d'atteindre des efficacités de réjection élevées tout en conservant la compacité du détecteur. Sa principale limite est liée à la propagation des erreurs lors du processus de soustraction et à la nécessité de déterminer précisément le facteur de pondération pour tenir compte de la différence d'angles solides entre la source et les fibres « témoin » et « signal ». Le premier facteur est minimisé en augmentant l'épaisseur de la partie scintillante des fibres « témoins ». Cette épaisseur a été optimisée lors de travaux précédents, qui ont montré qu'une épaisseur de 2 mm permettait de réduire les fluctuations statistiques sur la mesure de la contamination du bruit de fond  $\gamma$ , tout en conservant un dispositif insensible aux variations spatiales de la distribution de ce bruit dans la plaie chirurgicale [Bonzom et al., 2007].

Dans la sonde TRIOP, l'ensemble des éléments de détection qui constitue la tête de

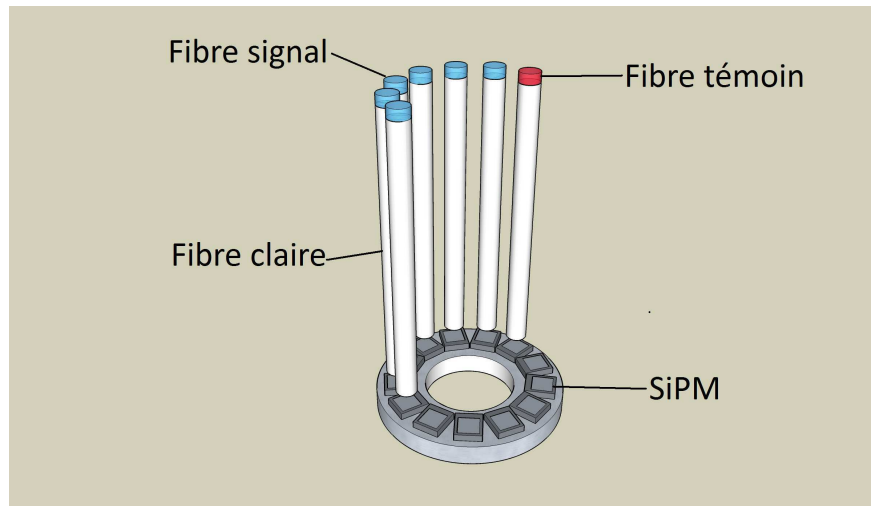


FIGURE 3.2 – Schéma de l'architecture de la sonde de comptage : chaque ensemble fibre scintillante-fibre claire est associé individuellement à un SiPM

détection, était couplé à un faisceau de fibres claires de 2 m de long qui guidait la lumière de scintillation jusqu'à un photomultiplicateur multi-anodes (Hamamatsu H7546) [Bogalhas et al., 2009]. Le rôle du photodétecteur est de convertir la lumière de scintillation en un signal électrique d'amplitude proportionnelle à l'énergie déposée par la particule  $\beta$  ou le rayonnement incident  $\gamma$ . Chaque évènement détecté est donc caractérisé par le numéro de la fibre touchée et par l'énergie cédée au scintillateur. Pour optimiser la collection de la lumière de scintillation et s'affranchir de la rigidité du guide optique, nous proposons dans le nouveau prototype de coupler individuellement chaque fibre claire de la tête de détection à un SiPM, comme le montre la figure 3.2. Le gain des SiPMs permet en effet d'exporter l'électronique de lecture et de traitement à l'extérieur de la plaie opératoire sans risque de dégrader le rapport signal-sur-bruit des impulsions électriques. La connexion à l'électronique peut alors se faire à travers un simple câble électrique beaucoup plus souple et maniable que le faisceau de fibres. Ce montage permet également de diminuer les pertes optiques liées aux multiples interfaces (fibres-faisceau, faisceau-photodétecteur) et à l'atténuation à l'intérieur du faisceau de fibres, ce qui doit améliorer la sensibilité de la sonde.

Les performances de la sonde de comptage sont contraintes à la fois par la géométrie et l'agencement des fibres et par les caractéristiques du système de photodétection. De manière évidente, la résolution spatiale d'un système constitué d'éléments discrets indépendants dépend du diamètre des fibres optiques [Bogalhas et al., 2009]. L'efficacité de la réjection du bruit de fond  $\gamma$  dépend, quant à elle, de la différence d'angle solide à travers lequel la fibre « signal » qui mesure le signal  $\beta$  et la fibre « témoin » qui estime le bruit  $\gamma$  voient une même source de bruit de fond. Cette différence augmente avec la distance entre les deux types de fibres. Plus le nombre de fibres « témoin » est important, plus il est aisé de diminuer leur distance avec les fibres « signal », mais au prix d'une surface sensible aux  $\beta$  plus faible. Bogalhas et al. ont ainsi montré que l'erreur sur l'estimation du signal  $\beta$  après soustraction du signal  $\gamma$  ne dépassait pas 5% si la distance axiale entre fibre « signal » et fibre « témoin » était inférieure à 3,5 mm et augmentait jusqu'à 9,5% pour une distance d'environ 10 mm. Enfin, comme nous l'avons déjà évoqué au chapitre 2.1.4, la sensibilité  $\beta$  de la sonde dépend principalement de la capacité du photodétecteur à détecter de faibles niveaux de lumière,

c'est à dire les plus basses énergies du spectre  $\beta$ . Le choix du modèle de SiPM le plus adapté résulte donc d'un compromis entre l'efficacité de détection et l'amplitude du bruit d'obscurité (cf. §2.2.2.5).

La sensibilité étant le paramètre essentiel pour la détection per-opérateur, notre étude d'optimisation de la géométrie de la sonde de comptage s'est focalisée sur l'influence des caractéristiques intrinsèques du SiPM sur la sensibilité  $\beta$ . Un modèle analytique permettant d'évaluer cette influence en fonction de la quantité de lumière de scintillation collectée a été développé et nous a permis de définir le modèle de SiPM le mieux adapté. Celui-ci a ensuite guidé le choix du diamètre des fibres permettant d'optimiser la collection de lumière. Le nombre de fibres "signal" et "témoin" a enfin été défini afin d'obtenir un encombrement minimal de la sonde.

### 3.1.2.2 L'imageur miniaturisé

L'imageur positon est constitué de deux scintillateurs couplés à une ou deux matrices de SiPM (fig. 3.3). Le premier scintillateur continu en plastique (signal) est destiné à la mesure du signal  $\beta$ . Le second (témoin), blindé aux positons par le premier scintillateur est utilisé pour mesurer la contamination  $\gamma$ . Comme pour la sonde de comptage, l'image des  $\beta$  seuls (sans contamination  $\gamma$ ) est calculée en soustrayant l'image du scintillateur "témoin" à celle du scintillateur "signal" après avoir appliqué un facteur de pondération adapté. Deux architectures du dispositif de réjection du bruit de fond  $\gamma$  ont été évaluées. Pour la première, chaque scintillateur est associé à une matrice de SiPMs différente. Un guide de lumière est inséré entre le scintillateur et la matrice afin d'optimiser l'étalement de la lumière de scintillation qui définit en grande partie la précision de la reconstruction de la position d'interaction de la particule  $\beta$  ou du rayonnement  $\gamma$ . Pour la seconde configuration, la lumière de scintillation issue des deux scintillateurs, séparés par un guide de lumière, est détectée par une unique matrice. L'étalement de la lumière sur le SiPM dépend de la distance entre son point d'émission et le photodétecteur. L'identification des événements interagissant dans les scintillateurs "signal" et "témoin" peut donc être réalisée à partir de l'analyse de la distribution spatiale de la lumière sur la matrice. Deux géométries de scintillateur "témoin", continu et pixelisé, ont été évaluées afin d'optimiser la discrimination en profondeur des événements.

La sensibilité de l'imageur dépend principalement de l'efficacité de détection des SiPMs constituant la matrice. Contrairement à la sonde de comptage, l'influence du bruit d'obscurité est en effet fortement minimisée en raison de la quantité de lumière beaucoup plus importante recueillie sur le photodétecteur (le mode de guidage introduit par les fibres ne permet de recueillir qu'environ 6% de la lumière de scintillation). D'autre part, la nature de l'imageur n'est plus discrète puisque la lumière de scintillation est étalée sur plusieurs pixels. Les événements de bruit de chaque pixel de la matrice étant décorrélés temporellement, la détection en coïncidence de la lumière de scintillation sur au moins deux pixels adjacents permet d'éliminer la majeure partie du bruit. Comme pour la sonde de comptage, l'efficacité de réjection du bruit de fond  $\gamma$  est liée à la distance entre les deux scintillateurs. Selon la configuration de l'imageur avec une ou deux matrices, celle-ci dépend de l'épaisseur du guide de lumière ou de celle de la matrice de SiPM et de son circuit imprimé. La réponse spatiale (résolution et distorsion), ainsi que la discrimination en profondeur des événements pour la configuration avec un seul photodétecteur, sont fortement dépendants de la distribution spatiale de la lumière de scintillation sur la matrice de SiPMs. Cette distribution dépend des épaisseurs du scintillateur et du guide de lumière et de la nature du revêtement optique

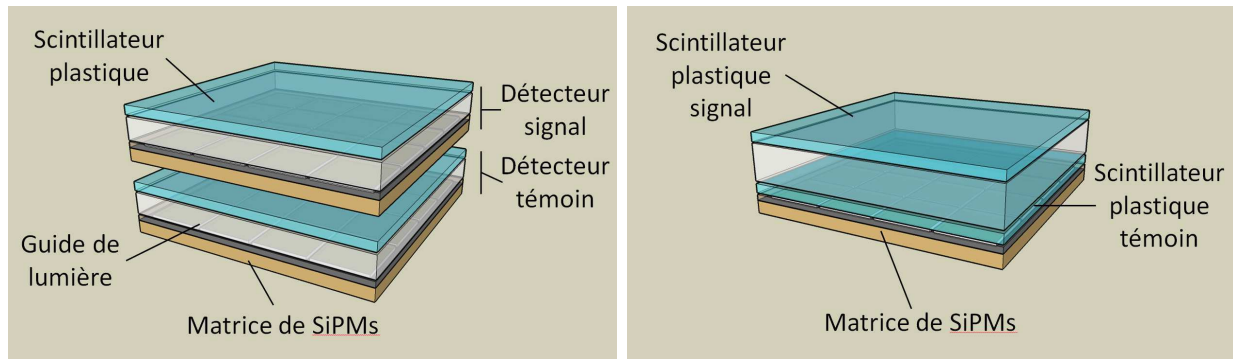


FIGURE 3.3 – Schéma des deux architectures proposées pour l'imageur positon : chaque scintillateur est lu par une matrice de SiPMs (gauche) ou les deux scintillateurs sont lus par une seule matrice (droite).

déposé sur la face supérieure du scintillateur. L'épaisseur de l'ensemble des scintillateurs a été fixée à  $500\ \mu\text{m}$  pour les mêmes raisons que pour la sonde de comptage.

La matrice de SiPMs offrant actuellement la meilleure efficacité de détection dans le bleu et la plus grande surface utile (rapport entre la surface des SiPMs et la surface totale de la matrice) est commercialisée par Hamamatsu. Cette matrice monolithique est constituée de  $4 \times 4$  SiPMs de  $3 \times 3\ \text{mm}^2$  équipés de cellules de  $50 \times 50\ \mu\text{m}^2$  (Hamamatsu, S11828-3344M). En l'absence d'alternatives ce modèle a été retenu par défaut pour nos développements. L'étude d'optimisation des performances de l'imageur s'est donc focalisée sur les paramètres géométriques de la tête de détection.

D'autre part, cette étude et les travaux expérimentaux qui ont suivi (cf. §4.1.4.1) se sont vus restreints pour des raisons de simplicité de mise en œuvre à un prototype doté d'une surface sensible correspondant à la taille d'une seule matrice de SiPMs ( $13,6 \times 13,6\ \text{mm}^2$ ). Ce champ de vue est trop limité pour une utilisation en bloc opératoire et l'imageur final intégrera plusieurs matrices. Toutefois, l'objectif de mes travaux était uniquement de montrer la faisabilité du développement de ce type d'imageur positon basé sur des SiPMs. Dans ce sens, les résultats et conclusions obtenus sur le prototype de  $13,6 \times 13,6\ \text{mm}^2$  pourront être facilement extrapolés à un champ de vue plus grand.

## 3.2 Optimisation des systèmes de détection

Le modèle analytique et les simulations Monte-Carlo utilisés pour évaluer l'impact des caractéristiques des SiPMs et de la géométrie des têtes de détection sur les performances de la sonde de comptage et de l'imageur per-opératoire vont maintenant être présentés.

### 3.2.1 La sonde de comptage

Les dimensions optimales de la partie scintillateur-fibre optique de la sonde de comptage ont été en grande partie définies au cours de travaux précédents [Bogalhas, 2009; Bonzom, 2006]. La principale inconnue de notre système est donc l'impact des performances des SiPMs sur la détection de positons. Nous devons déterminer quel modèle de SiPM offre le meilleur compromis bruit d'obscurité/efficacité de détection dans le cas d'un système de détection discret basé sur un ensemble scintillateur/SiPM.

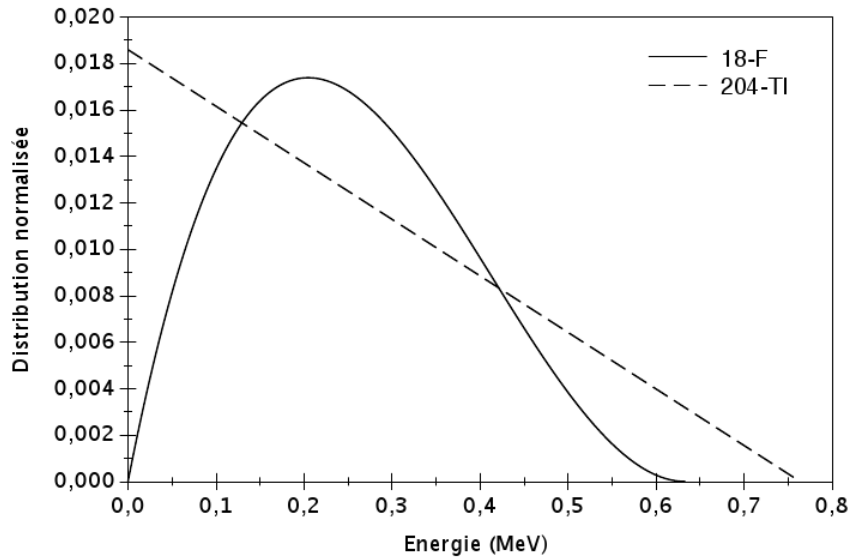
### 3.2.1.1 Modélisation analytique de la sensibilité beta

L'expression analytique de la sensibilité  $\beta$  d'un ensemble de détection scintillateur/SiPM a été établie à partir du modèle proposé par Balagura et al. pour décrire la réponse d'un SiPM à une source lumineuse [Balagura et al., 2006]. Ce modèle est décrit plus précisément en annexe.

$$S_\beta = \sum_{n_{pe}=n_{pe,t}}^{\infty} \mathcal{F}^{-1} \left( \sum_{n_{ph}=1}^{n_{ph,max}} N(n_{ph}) \mathcal{F}(P) \exp \left( n_{ph} \varepsilon \frac{\mathcal{F}(Q) - 1}{1 - \alpha \mathcal{F}(Q)} \right) \right) \text{ avec } \alpha = 1 - \frac{1}{\bar{n}_f} \quad (3.1)$$

où  $\mathcal{F}$  et  $\mathcal{F}^{-1}$  sont les transformées de Fourier et Fourier inverse de la distribution des charges à la sortie du SiPM.  $Q$  est la distribution normalisée des charges générées quand une cellule unique du SiPM est activée (pic à 1 photoélectron). Ce terme inclut les fluctuations statistiques sur le nombre d'électrons créés lors d'une décharge et les variations de gain intercellules. Convertie en photoélectrons,  $Q$  peut être modélisée par une gaussienne de valeur moyenne égale à 1 et de largeur  $\sigma_Q$ .  $P$  est le spectre normalisé du bruit électronique (pic de piédestal) défini par sa largeur  $\sigma_P$ .  $\alpha$  est la somme des probabilités de diaphonie optique et d'afterpulses et peut être exprimé en fonction du nombre équivalent moyen de cellules activées par une avalanche primaire  $\bar{n}_f$  (cf. §2.2.2.3).  $\varepsilon$  représente l'efficacité de détection du SiPM (PDE). En supposant que le nombre de décharges primaires déclenchées par un événement de scintillation suit une distribution purement Poissonienne, le terme exponentiel dans la formule 3.1 est la transformée de Fourier de la réponse du SiPM à un  $\beta$  générant un nombre moyen  $n_{ph}$  de photons de scintillation incidents [Balagura et al., 2006]. Comme nous l'avons mis en évidence dans le chapitre 2 (fig. 2.24), l'influence de la diaphonie optique et des afterpulses sur la distribution du nombre de photoélectrons  $n_{pe}$  est prise en compte en considérant une distribution de probabilité exponentielle du nombre total de cellules déclenchées par une décharge primaire, avec un nombre moyen égal à  $\bar{n}_f$ . Le nombre moyen de photoélectrons produits par un SiPM pour un événement  $\beta$  générant  $n_{ph}$  de photons incidents est alors  $n_{ph} \varepsilon \bar{n}_f$ . Cette réponse est convoluée à la transformée de Fourier du bruit électronique  $\mathcal{F}(P)$  et multipliée par la distribution normalisée des particules  $\beta$  absorbées par le scintillateur en fonction du nombre moyen de photons de scintillation incidents  $N(n_{ph})$ . En supposant que le scintillateur est suffisamment épais pour absorber toute l'énergie de la particule  $\beta$  incidente,  $N(n_{ph})$  suit la forme du spectre d'émission de l'émetteur  $\beta$  (fig. 3.4). Cette forme de spectre est donnée par la théorie de Fermi de la désintégration  $\beta$ .  $n_{ph,max}$  est le nombre maximum de photons incidents sur le SiPM correspondant à l'énergie maximum du spectre  $\beta$ . La relation effective entre l'énergie déposée dans le scintillateur et le nombre de photons recueillis sur le SiPM dépend à la fois du rendement lumineux du scintillateur et de l'efficacité de collection de l'ensemble scintillateur/SiPM (géométrie du détecteur, revêtement optique, adaptation d'indice, ...). Dans le modèle proposé, la saturation du SiPM a été négligée car si elle peut déformer la distribution du nombre de photoélectrons pour les hautes énergies, elle n'a quasiment aucun effet sur les événements de faible énergie et n'affecte donc pas la sensibilité. En sommant la réponse du SiPM pour les différentes énergies du spectre, de 1 à  $n_{ph,max}$ , on obtient la réponse théorique du SiPM à une source  $\beta$ . La sensibilité  $\beta$  est alors décrite comme l'intégrale de la distribution exprimée en nombre de photoélectrons au delà du seuil de détection  $n_{pe,t}$ .

La sensibilité  $\beta$  théorique donnée par le modèle a été calculée en fonction du nombre maximum de photons incidents  $n_{ph,max}$  pour des formes de spectres d'émission de sources de

FIGURE 3.4 – Spectres théoriques du  $^{18}\text{F}$  et du  $^{204}\text{Tl}$ 

$^{18}\text{F}$  et de  $^{204}\text{Tl}$  (fig. 3.4). Les paramètres  $\varepsilon$  et  $\overline{n_f}$  et les distributions en charge  $Q$  et  $P$  ont été fixés conformément aux mesures décrites au chapitre précédent pour chaque température, tension d'alimentation  $V_{bias}$  et type de SiPM. La valeur du seuil de détection  $n_{pe,t}$  a été prise équivalente au seuil à 1 Hz mesuré au chapitre 2 (cf. §2.2.2.4).

### 3.2.1.2 Validation expérimentale du modèle

Le modèle de la sensibilité  $\beta$  a été validé en comparant ses estimations à une série de mesures de spectres  $\beta$ . La figure 3.5 montre le montage mis en place. Une fibre scintillante de 2 mm de diamètre et 10 cm de long (BCF 12, BICRON) est irradiée par une source de  $^{204}\text{Tl}$  placée à 5 mm de l'une de ses extrémités. Une partie de la lumière générée par l'interaction d'un électron dans le scintillateur plastique est guidée vers un SiPM MPPC33-50-BB, couplé optiquement à l'autre extrémité de la fibre. L'électronique d'acquisition est la même que celle utilisée pour la caractérisation des SiPMs (cf. §2.2.1.1). Seule différence, le signal issu du SiPM n'est numérisé et intégré que lorsqu'il est validé par un trigger externe. Celui-ci est fourni par un second tube photomultiplicateur (Hamamatsu R740), situé proche de l'extrémité irradiée de la fibre, qui détecte la lumière de scintillation non guidée par la fibre (fig. 3.5). Compte tenu de la quantité importante de lumière collectée, ce PM fournit une mesure absolue du nombre d'interactions  $\beta$  dans la fibre. Il permet également d'éliminer dans les spectres  $\beta$  mesurés la contamination liée au bruit d'obscurité du SiPM. La sensibilité  $\beta$  est déterminée à partir des spectres en calculant le ratio entre le nombre d'évènements  $N_S$  au delà du seuil à 1 Hz et le nombre total d'évènements détectés  $N_{trig}$  donné par le PM de déclenchement (fig. 3.5). Nous avons ensuite comparé ces résultats expérimentaux à ceux prédits par le modèle. Les valeurs de  $n_{pe,t}$ ,  $\varepsilon$ , et  $\overline{n_f}$  et les distributions  $Q$  et  $P$  ont été fixées à partir des mesures obtenues au chapitre 2 sur le MPPC33-50 à 20°C. L'efficacité de collection de la lumière de l'ensemble fibre/SiPM étant inconnue, le nombre maximum de photons incidents  $n_{ph,max}$  a été estimé en ajustant le modèle de la réponse du SiPM sur le spectre  $\beta$  obtenu pour le  $V_{bias}$  le plus bas (fig. 3.5). Un  $n_{ph,max}$  de 120 photons a été mesuré.



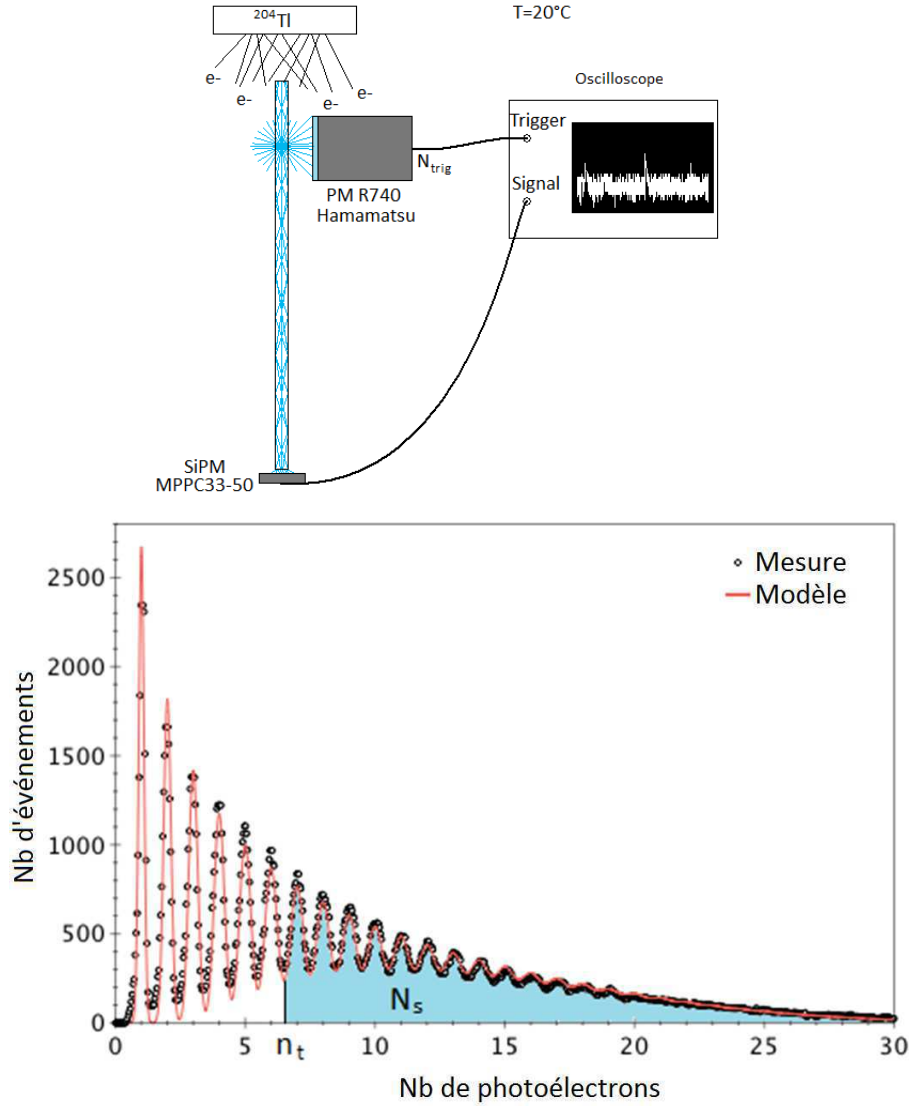


FIGURE 3.5 – Validation du modèle analytique de la sensibilité : montage expérimental (haut) et spectre d'une source de  $^{204}\text{Tl}$  mesuré en couplant le MPPC33-50-BB avec une fibre plastique scintillante ( $\Delta V=0,95\text{ V}$ ,  $T=20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) (bas). Le spectre est normalisé en nombre de photoélectrons. La courbe de fit (ligne solide) est basée sur le modèle de la réponse du SiPM décrit dans le texte.

Les figures 3.5 et 3.6 montrent une bonne correspondance entre la forme des spectres estimés par modèle de la réponse du SiPM et le spectre mesuré, mais aussi entre les valeurs estimée et expérimentale de  $S_{\beta}$  en fonction de la tension d'alimentation. Dans les conditions où les approximations introduites sont vérifiées, ce modèle analytique peut donc être utilisé pour prédire la sensibilité  $\beta$  d'un ensemble scintillateur/SiPM en fonction du nombre de photons incidents et pour quantifier l'influence des caractéristiques intrinsèques du SiPM sur cette sensibilité.

### 3.2.1.3 Etude de l'influence des caractéristiques du SiPM sur la sensibilité

La figure 3.6 présente la sensibilité  $\beta$  calculée à partir du modèle pour une source de  $^{204}\text{Tl}$ . Cette sensibilité est estimée pour les 5 géométries de SiPMs en fonction de la surtension.

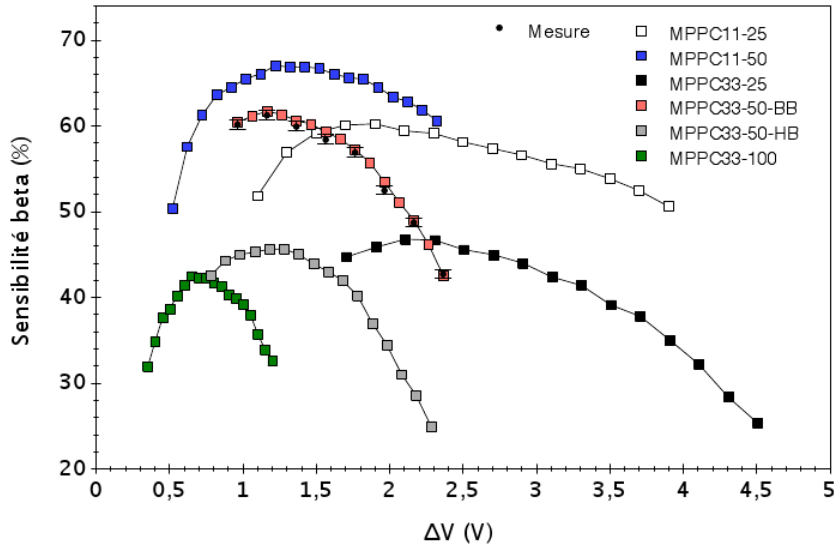


FIGURE 3.6 – Sensibilité  $\beta$  prédite par le modèle pour une source de  $^{204}\text{Tl}$  et différents types de SiPM en fonction de leur surtension ( $T=20^\circ\text{C}$  et  $n_{ph,max}=120$ ). La sensibilité mesurée sur le MPPC33-50-BB est également présentée.

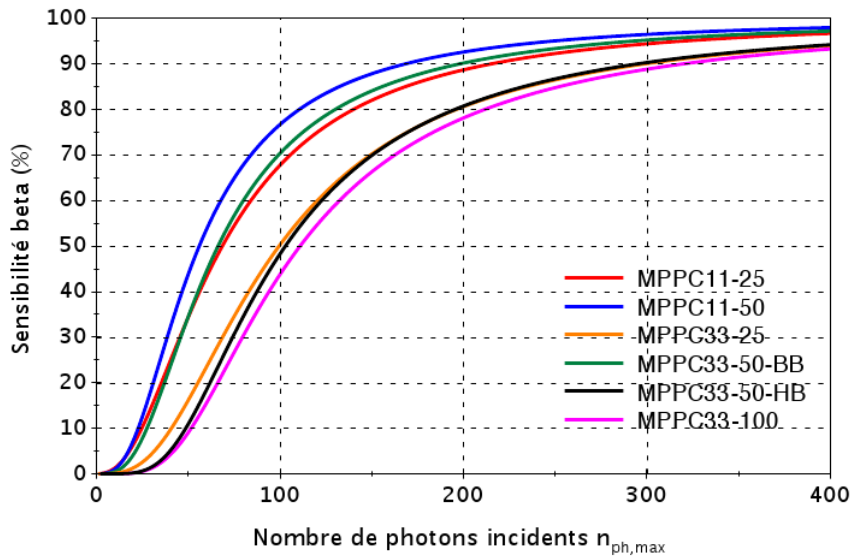


FIGURE 3.7 – Sensibilité  $\beta$  prédite par le modèle pour une source de  $^{18}\text{F}$  et pour les différents modèles de SiPM en fonction du nombre maximum de photons incidents  $n_{ph,max}$  ( $T=20^\circ\text{C}$ ). Les valeurs de sensibilité sont calculées pour la surtension optimale.

Les caractéristiques intrinsèques de SiPMs ont été fixées grâce aux résultats expérimentaux rapportés au chapitre 2. On observe un optimum de sensibilité pour une surtension variant entre 0,65 V et 2,2 V en fonction du SiPM utilisé. Comme nous l'avons déjà évoqué dans le chapitre 2, la sensibilité résulte d'un compromis entre l'efficacité de détection et le bruit d'obscurité. On peut également observer sur la figure 3.6 que la valeur de la surtension optimale dépend principalement de la taille des cellules constituant le SiPM. Pour une surtension inférieure à la surtension optimale, le bruit d'obscurité est faible et la sensibilité croît avec l'augmentation de l'efficacité de détection du SiPM. Au delà de l'optimum, la sensibilité est dominée par le niveau du bruit d'obscurité. Cette surtension optimale est peu

sensible à la température, au nombre de photons maximum associé au spectre  $\beta$  et à la forme de ce spectre ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{204}\text{Tl}$ ).

La variation de la sensibilité  $\beta$  prédite par le modèle pour une source de  $^{18}\text{F}$  et pour la surtension optimale est représentée sur la figure 3.7 en fonction de  $n_{ph,max}$ . On observe tout d'abord que la sensibilité des modèles de SiPMs de  $3\times 3\text{ mm}^2$  est fortement dégradée par rapport aux modèles de  $1\times 1\text{ mm}^2$  en raison de leur plus haut DCR et de leurs plus fortes probabilités de diaphonie et d'afterpulses. Comme attendu, l'efficacité de détection plus élevée atteinte avec des cellules de  $50\text{ }\mu\text{m}$  entraîne une amélioration significative de la sensibilité, principalement pour les faibles quantités de lumière ( $n_{ph,max} < 200$ ). Les sensibilités relativement proches obtenues pour le MPPC11-50 et le MPPC33-50BB, si on compare cette différence à celle mesurée entre les deux SiPMs avec des cellules de  $25\text{ }\mu\text{m}$ , s'expliquent par la forte diminution du bruit d'obscurité pour le MPPC33-50BB par rapport à la première génération de ce capteur (MPPC33-50HB) (fig. 2.23). Les procédures de fabrication mises en jeu dans cette amélioration n'ont été implémentées que sur les modèles avec des cellules de  $50\text{ }\mu\text{m}$ . La faible sensibilité obtenue avec les SiPMs MPPC33-50HB et MPPC33-100, malgré leur PDE important, est liée à leur DCR très élevé. La valeur minimale de  $n_{ph,max}$  pour obtenir une sensibilité supérieure à 90% varie de 170 pour le MPPC11-50 à 320 pour le MPPC33-100. De telles quantités de lumière ne peuvent être obtenues avec un système de détection fibré qu'en limitant au maximum la longueur de fibres et le nombre d'interfaces optiques entre le scintillateur et le photodétecteur.

### 3.2.1.4 Influence de la température

La figure 3.8 présente le rapport de la sensibilité  $\beta$  estimée à  $38^\circ\text{C}$  et  $20^\circ\text{C}$ . L'efficacité de détection et les probabilités de diaphonie et d'afterpulses étant pratiquement indépendantes de la température à surtension donnée (gain constant), la sensibilité  $\beta$  ne dépend que de l'augmentation du bruit d'obscurité et donc du seuil de détection à 1 Hz. On observe que

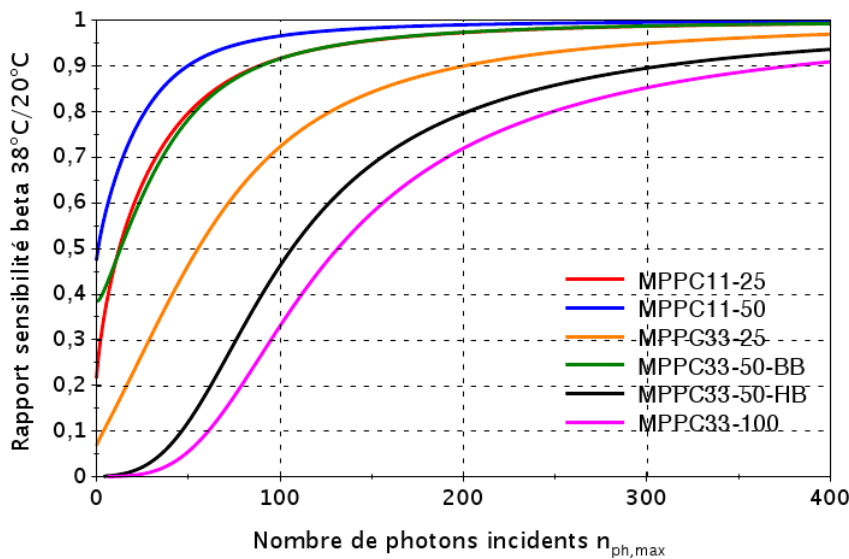


FIGURE 3.8 – Rapport de la sensibilité  $\beta$  estimée à  $20^\circ\text{C}$  et  $38^\circ\text{C}$  pour une source de  $^{18}\text{F}$ . Les valeurs de sensibilité sont calculées pour la surtension optimale.

les SiPMs qui possèdent la meilleure sensibilité  $\beta$ , et donc le meilleur compromis entre PDE et DCR, sont aussi ceux qui sont les moins sensibles à la variation de température. Inversement, les SiPMs les plus "bruyants" (MPPC33-25, MPPC33-50HB et MPPC33-100) sont les plus sensibles à ces variations, proportionnellement à la valeur de leur DCR. Ainsi, pour  $n_{ph,max}=100$ , la chute de sensibilité du MPPC33-100 entre 20°C et 38°C est d'environ 70% alors que celle du MPPC11-50 est de moins de 5%. La sensibilité des SiPMs à la variation de température décroît évidemment avec l'augmentation du nombre de photons incidents.

### 3.2.1.5 Conclusion sur les choix instrumentaux retenus

Le MPPC11-50 possède une bonne efficacité de détection grâce à ses cellules de 50  $\mu$ m et un bruit d'obscurité modéré dû à sa petite surface (cf. §2.2.2). Il apparaît donc, d'après notre étude, comme le modèle présentant les meilleures performances pour la détection  $\beta$ . Cependant, le MPPC33-50BB, bien que plus bruyant, possède une sensibilité très proche du MPPC11-50 et sa plus grande surface de détection autorise la collection d'une quantité plus importante de lumière de scintillation. Cette quantité de lumière étant un paramètre crucial pour améliorer la sensibilité  $\beta$  (fig. 3.7), nous avons choisi d'implémenter le MPPC33-50-BB pour le développement de la sonde de comptage. Les SiPMs seront couplés à des fibres scintillantes de 3 mm de diamètre afin d'optimiser la surface de détection et donc le nombre de photons collectés. Les contraintes de compacité de la sonde imposent dans ces conditions de n'utiliser qu'une couronne de sept fibres autour de l'orifice destiné à recevoir l'outil d'exérèse. Les sept SiPMs associés peuvent alors être regroupés dans un volume de diamètre et d'épaisseur comparables à ceux de l'ancienne bague mécanique assurant le couplage entre la tête de détection et le guide de lumière (fig. 4.38). Les contraintes de compacité nous poussent également à ne consacrer qu'une seule fibre « témoin » à l'estimation du bruit de fond  $\gamma$  afin de ne pas limiter la surface de la sonde sensible aux particules  $\beta$ .

## 3.2.2 L'imageur miniaturisé

L'optimisation de la configuration de l'imageur  $\beta$  s'est focalisée sur l'étude par simulation Monte Carlo de l'influence des paramètres géométriques de sa tête de détection [Hudin et al., 2012]. Deux séries de simulation ont été réalisées. La première est destinée à évaluer l'efficacité de la méthode de réjection du bruit de fond  $\gamma$  en fonction de la distance entre les deux scintillateurs. La seconde vise à déterminer l'impact de la géométrie de l'ensemble scintillateur/guide de lumière (une ou deux matrices de SiPMs, épaisseur du guide de lumière, scintillateur "témoin" pixelisé ou continu) sur les performances de l'imageur en termes de résolution spatiale, distorsion et discrimination en profondeur des événements.

### 3.2.2.1 La méthode de simulation

#### 3.2.2.1.1 La plateforme de simulation GATE

Les simulations Monte Carlo ont été réalisées à l'aide du logiciel opensource GATE (Geant4 Application for Tomographic Emission) [Jan et al., 2004]. Celui-ci est basé sur les bibliothèques Geant4 développées par le CERN qui permettent de réaliser des simulations de l'interaction de particules dans la matière, mais également du transport optique des

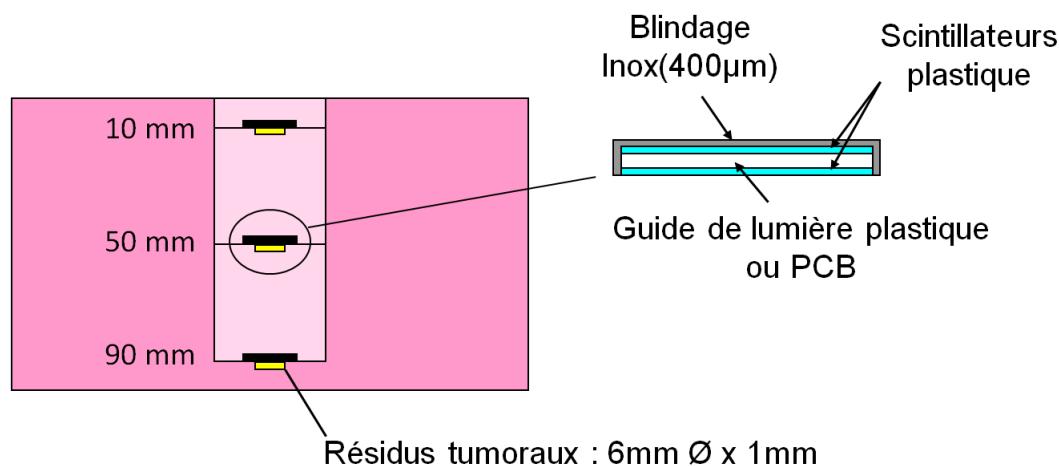


FIGURE 3.9 – Géométrie simulée pour l'étude de la réjection du bruit de fond  $\gamma$

photons de scintillation. En intégrant ces bibliothèques, GATE permet de réaliser simplement des simulations en créant des scripts décrivant la géométrie de détection et les processus physiques à simuler. Nous avons utilisé les processus physiques standards de GATE pour simuler la diffusion Compton et l'effet photoélectrique pour l'interaction des photons  $\gamma$ . Les interactions prises en compte pour les électrons et les positons sont les diffusions multiples, les collisions inélastiques ainsi que l'annihilation des positons. Ces simulations ont été réalisées sur Mars, la grille de calcul du laboratoire qui possède 256 processeurs.

### 3.2.2.1.2 Évaluation de la méthode de soustraction du bruit de fond gamma

Le principal désavantage de la méthode de soustraction pour rejeter le bruit de fond  $\gamma$  est la nécessité de pondérer les signaux avant la soustraction pour tenir compte de la différence d'angle solide entre les deux scintillateurs et la source. Pour que l'imageur soit utilisable en bloc opératoire, ce facteur de pondération doit être insensible aux variations de la distribution du bruit de fond  $\gamma$  liée à la fixation inhomogène du traceur dans les tissus sains et aux changements d'orientation de la sonde par rapport aux tissus. La sensibilité du facteur de pondération dépend principalement de la distance entre les deux scintillateurs. Nous avons donc voulu déterminer quelle était la distance entre les deux scintillateurs offrant un taux de réjection à la fois optimal et le moins sensible à la variation de la distribution du bruit de fond  $\gamma$ .

La géométrie de la source simulée pour étudier la méthode de réjection du bruit de fond gamma est représentée sur la figure 3.9. Cette géométrie est une représentation simplifiée de la situation chirurgicale rencontrée pour la chirurgie des tumeurs cérébrales, qui est une application potentielle de nos sondes. La source de bruit de fond  $\gamma$  modélise donc la distribution d'activité dans un cerveau. Il s'agit d'un cylindre de 14 cm de diamètre et 10 cm de haut. Sa composition et sa densité ont été choisies pour correspondre à ceux des tissus cérébraux, à partir de la base de données du National Institute of Standard and Technologies (NIST). La cavité chirurgicale est représentée par un trou de 30 mm de diamètre et un résidu tumoral, modélisé par un cylindre de 6 mm de diamètre et 1 mm d'épaisseur, est placé au fond de cette cavité. Les concentrations d'activité dans les tissus sains (12,95 kBq/ml) et les tissus tumoraux (21,83 kBq/ml) ont été choisies pour correspondre à celles rapportées dans la

littérature pour le  $^{18}\text{F}$ -FDG dans le cas d'un gliome de haut grade, une heure après l'injection de 300 MBq d'activité chez un patient de 70 kg [Delbeke, 1999; Tian et al., 2004; Ohtani et al., 2001]. L'activité est générée de manière homogène dans les volumes. La variation de la distribution du bruit de fond est simulée en considérant différentes profondeurs de cavité opératoire (10 mm, 50 mm et 90 mm). La sonde sera en effet plus sensible à des modifications "à grande échelle" de la géométrie du bruit de fond qu'à des variations "à petite échelle". De par leur taille, ces dernières n'auront en effet qu'une contribution en activité marginale sur le bruit de fond global. La sonde est simulée par deux feuilles de plastique scintillant ( $\rho=1,032 \text{ g/cm}^3$ ) (BC400, StGobain) de  $13,6 \times 13,6 \text{ mm}^2$  (dimension de la matrice Hamamatsu S11828-3344M) et  $500 \mu\text{m}$  d'épaisseur séparées par un volume mort de même dimension latérale. Ce volume modélise le guide de lumière dans le cas de la configuration avec une matrice de SiPMs ou l'ensemble guide de lumière/circuit imprimé de la matrice dans le cas de la configuration avec deux matrices. Ces différents éléments sont constitués de polymères de densités proches. Nous avons choisi de les modéliser par du PMMA (PolyMethyl MethAcrylate) ( $\rho=1,19 \text{ g/cm}^3$ ). Un blindage de  $400 \mu\text{m}$  d'acier inoxydable est placé au dessus et autour de cet ensemble de détection (fig. 3.9). La tête de détection de la sonde est placée au fond de la cavité, en contact avec le cylindre représentant le résidu tumoral.

La simulation a été effectuée en deux étapes. Dans un premier temps, les tissus tumoraux ne sont pas présents et seule l'activité de bruit de fond  $\gamma$  liée au cerveau est mesurée. Le ratio du nombre d'évènements détectés dans chaque scintillateur donne le facteur de pondération à appliquer. Plusieurs facteurs de pondération sont en fait calculés en segmentant les images du dépôt d'énergie dans les scintillateurs "signal" et "témoin" en  $14 \times 14$  régions. Le facteur de pondération mesuré sans lésion tumorale correspond à celui qui sera normalement obtenu expérimentalement en plaçant la sonde dans une région saine du cerveau. Lors de la seconde étape, les simulations sont répétées, mais en présence du cylindre modélisant le résidu tumoral. Après application de la procédure de soustraction utilisant le facteur de pondération calculé précédemment, l'erreur sur le nombre de positons détectés par rapport à ceux ayant effectivement interagi est calculée. Cette erreur est obtenue en intégrant sur les images du scintillateur "signal", les évènements appartenant à une région d'intérêt circulaire centrée sur la position de la tumeur. La taille de cette région est déterminée sur l'image obtenue sans aucune contamination  $\gamma$  afin d'intégrer 99% des évènements  $\beta$  détectés. Le rapport du nombre de coups mesuré dans cette région d'intérêt sur l'image obtenue après soustraction du bruit de fond  $\gamma$  et sur celle obtenue sans aucune contamination correspond à l'erreur sur la mesure du signal  $\beta$  pur. Cette erreur est simulée pour différentes distances entre les deux scintillateurs allant de 0 à 5 mm. L'influence de la variation de la distribution du bruit de fond  $\gamma$  est évaluée en réalisant ces mesures pour 3 profondeurs de cavité opératoire (10, 50 et 90 mm) (fig. 3.9).

### 3.2.2.1.3 Optimisation de la réponse spatiale

#### a) Modélisation de la géométrie du détecteur

La géométrie et les propriétés physiques des éléments de détection des deux configurations de l'imageur ont été entièrement modélisées (Tableau 3.1). Pour la configuration avec deux matrices, seul l'un des deux ensembles, constitué d'un scintillateur plastique couplé à une matrice via un guide de lumière, a été simulé (fig. 3.3). Les propriétés optiques du scintillateur plastique de  $13,6 \times 13,6 \text{ mm}^2$  ont été choisies selon les données fournies par le

fabriquant (BC400, Saint Gobain). Le guide est composé de PMMA. La matrice de  $4 \times 4$  SiPMs a été modélisée selon les dimensions fournies par Hamamatsu (S11828-3344M). La taille des pixels est de  $3 \times 3 \text{ mm}^2$ , leur espacement bord à bord de  $200 \mu\text{m}$  et l'épaisseur du silicium est de  $300 \mu\text{m}$  recouverts par  $300 \mu\text{m}$  de résine epoxy. Toutes les faces des différents volumes ont été définies comme étant polies, sauf les faces latérales des scintillateurs et du guide de lumière qui ont été définies comme rugueuses et peintes avec une peinture absorbante noire. Le scintillateur plastique pixelisé est constitué d'éléments de  $3 \times 3 \text{ mm}^2$  et  $500 \mu\text{m}$  d'épaisseur séparés par  $200 \mu\text{m}$  de peinture blanche diffusante à base de  $\text{BaSO}_4$ . Celle-ci possède un coefficient de réflexion de 95% et agit comme un réflecteur Lambertien (distribution de la lumière réfléchie en  $\cos(\theta)$ ).

Au delà du plastique scintillant, deux autres matériaux ont également été investigués pour le scintillateur "témoin" : le GSO(Ce) ( $\text{Gd}_2\text{SiO}_5(\text{Ce})$ ) pour le scintillateur continu de la configuration avec deux matrices et le LYSO ( $\text{Lu}_{1,8}\text{Y}_{0,2}\text{SiO}_5(\text{Ce})$ ) pour le scintillateur pixelisé de la configuration avec une seule matrice. La forte densité de ces matériaux permet d'augmenter le nombre de  $\gamma$  interagissant dans le scintillateur "témoin" et donc minimiser l'erreur statistique sur l'estimation du bruit de fond  $\gamma$ . De plus, le fort rendement lumineux du LYSO est susceptible d'apporter une amélioration significative des performances de discrimination des scintillateurs en diminuant les fluctuations statistiques sur le nombre de photons générés. Pour réaliser l'adaptation d'indice, une couche de graisse optique (BC630, StGobain) de  $50 \mu\text{m}$  d'épaisseur est placée aux interfaces optiques entre les scintillateurs, le guide de lumière et la couche de résine de la matrice de SiPMs. La face supérieure du scintillateur "signal", dans le cas de la configuration avec une seule matrice, et les deux scintillateurs, dans le cas de la configuration avec deux matrices, sont recouverts d'une couche de  $65 \mu\text{m}$  de polyester simulant un revêtement réfléchissant (Enhanced Specular Reflector film, 3M). Son comportement spéculaire est modélisé par la définition d'une interface diélectrique-métal polie entre celui-ci et le scintillateur. Notre choix s'est porté sur ce revêtement car il est simple à modéliser, à l'inverse des revêtements diffusants de faibles épaisseurs qui peuvent être obtenus expérimentalement par dépôt sur le scintillateur d'une fine couche de nanoparticules en suspension ( $\text{TiO}_2$  ou  $\text{BaSO}_4$ ) et dont le coefficient de réflexion dépend justement fortement de l'épaisseur de peinture. Par contre ce type de revêtement a été évalué expérimentalement (cf. §4.1.4.1.1). Pour ces simulations, le transport des photons et le calcul de leurs interactions aux interfaces optiques sont simulés à partir du modèle UNIFIED intégré dans GATE [Nayar et al., 1991; Levin and Moisan, 1996].

Matériau	Densité ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	Indice optique	Rendement Lumineux (photons/keV)
Scintillateur BC400	1,032	1,58	8
Scintillateur GSO	6,7	1,85	9,6
Scintillateur LYSO	7,3	1,81	32
Enhanced Specular Reflector	1,29	1,5	-
Epoxy	1,36	1,52	-
PMMA	1,19	1,49	-
Graisse optique BC630	1,16	1,465	-

TABLEAU 3.1 – Propriétés des matériaux utilisés lors des simulations pour modéliser la géométrie du détecteur.

## b) Calcul de la réponse du SiPM

Pour chaque photon  $\gamma$  ou positon interagissant dans les scintillateurs, le nombre de photons  $n_{ph}$  frappant chaque SiPM de la matrice est enregistré. Le signal produit par les SiPMs est alors simulé selon la procédure décrite sur la figure 3.10. Le nombre d'avalanches primaires  $n_{prim}$  déclenché par les photons de scintillation est calculé à partir d'une distribution aléatoire poissonnienne de valeur moyenne égale au nombre de photons incidents multiplié par l'efficacité de détection (PDE) du SiPM. Le bruit corrélé (diaphonie optique et afterpulses) est modélisé en considérant une distribution de probabilité exponentielle décroissante de la charge totale déclenchée par une avalanche primaire (cf 2.2.2.3). La valeur moyenne de cette distribution est prise égale à  $\bar{n}_f$ , exprimé en terme de nombre équivalent de cellules activées. On obtient ainsi le nombre d'avalanches créées par l'évènement  $n_{trig}$ . Enfin, le bruit d'obscurité est également inclus en ajoutant sur le signal de chaque SiPM un nombre aléatoire de photoélectrons dépendant de la distribution de la fréquence du bruit (DCR) en fonction de l'amplitude et du temps d'intégration de l'électronique (150 ns). Compte tenu du nombre de photons de scintillation maximum collectés pour une particule  $\beta$  émise par du  $^{18}\text{F}$  (environ 900 photons), l'effet de la saturation du SiPM a été négligé pour toutes les simulations sauf celle utilisant un scintillateur LYSO. Dans ce cas, le nombre de photoélectrons générés a été calculé d'après la formule (2.10) dans laquelle le terme  $N_{photon}PDE$  est remplacé par  $n_{trigTotal}$  et  $N_{cell}$  par le nombre de cellules total de chaque SiPM soit 3600. En l'absence de données précises sur les performances intrinsèques de la matrice, les paramètres caractérisant le fonctionnement des 16 SiPMs (PDE,  $n_f$ , DCR) ont été prises équivalentes à celles mesurées sur le MPPC33-50-BB (cf. §2.2.2), qui est basé sur la même technologie. Nous avons donc utilisé les valeurs de PDE (24,5%),  $\bar{n}_f$  (1,14) et DCR (270 kHz) de ce modèle pour une température de 20°C et une surtension de 1,16 V.

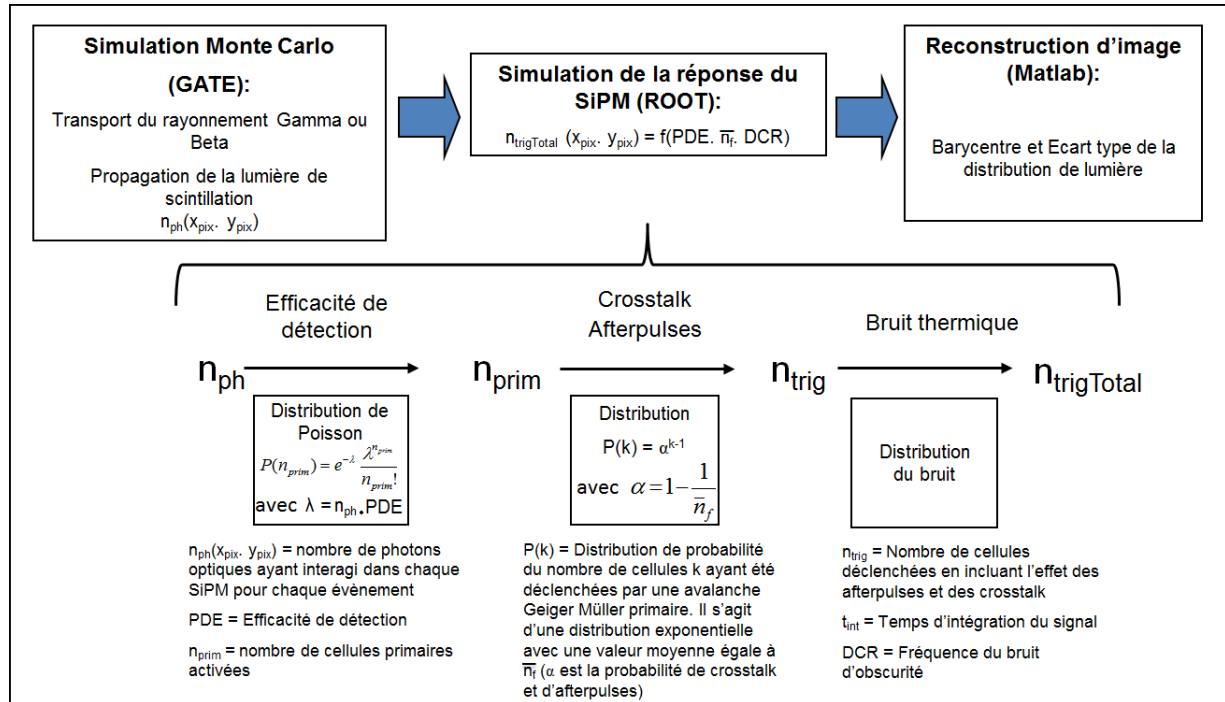


FIGURE 3.10 – Simulation de la réponse des SiPMs aux signaux de scintillation calculés sous GATE



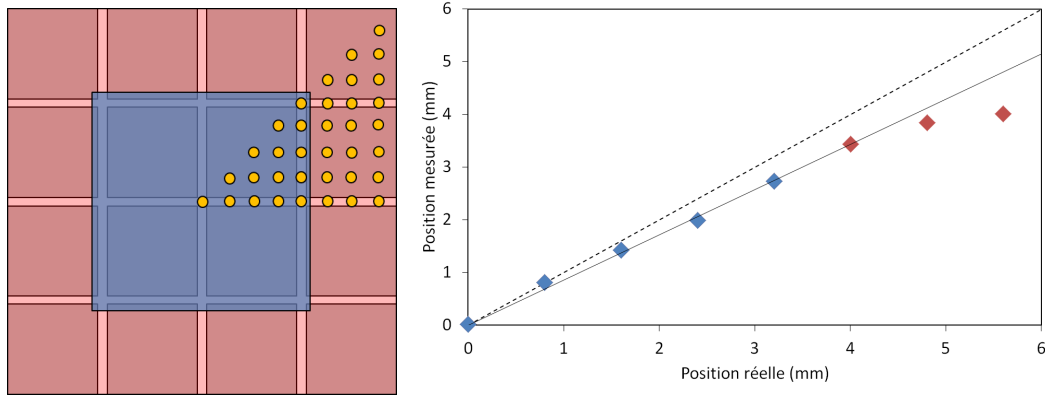


FIGURE 3.11 – (Gauche) Schéma décrivant les positions parcourues par le faisceau de  $\gamma$  ou de  $\beta$ . La zone périphérique est représentée en rouge et la zone centrale en bleu. (Droite) Courbe de linéarité en position (position mesurée en fonction de la position réelle). Le facteur de resserrement de l'image correspond à la pente de la droite ajustée sur les points centraux (bleu).

### c) Description de la source

La résolution spatiale, la distorsion de l'image ainsi que les performances de discrimination des scintillateurs ont été évaluées grâce à un faisceau ponctuel de  $\gamma$  de 511 keV ou de positons issus d'une source de  $^{18}\text{F}$  frappant la surface du détecteur avec une incidence normale. Les positions d'irradiation sont décrites sur la figure 3.11. Le faisceau est déplacé avec un pas de 0,8 mm depuis le centre du détecteur jusqu'à 1,2 mm des bords. Le détecteur étant symétrique, seul un huitième de la surface a été parcourue afin d'accélérer le temps de calcul.

### d) Reconstruction et estimation des performances d'imagerie

Pour chaque évènement, les positions d'interaction en X et en Y sont obtenues en calculant le barycentrage de la distribution du nombre de photoélectrons  $n_{trig,total}$  collectés à la sortie des 16 SiPMs, conformément à la méthode proposée par Anger [Anger, 1958] (cf. §4.1.4.1.4). Des algorithmes de reconstruction plus perfectionnés peuvent être mis en place (barycentrage avec pondération non-linéaire, maximum de vraisemblance, réseau de neurone, modèle analytique de la distribution de la lumière, ...) (cf. §4.1.4.1.4). Toutefois, le but de notre étude n'était pas d'obtenir les performances d'imagerie optimales, mais de comparer différentes configurations géométriques du détecteur. La résolution spatiale et la distorsion sont calculées en ajustant une gaussienne sur l'image de chaque point source. Dans la suite de l'étude, on distinguera la zone centrale de l'imageur correspondant aux 4 SiPMs centraux et la zone périphérique correspondant au reste de la surface sensible de la matrice (fig.3.11).

La courbe de linéarité en position donnée sur la fig. 3.11 représente la position du centre de la gaussienne associée à l'image des points sources en fonction de leurs positions réelles. Elle permet d'illustrer les effets de la distorsion, qui est liée à la troncation de la distribution de la lumière de scintillation lorsque la particule interagit près des bords du détecteur. Le barycentrage tend alors à ramener la position d'interaction vers le centre de l'image, entraînant un effet de resserrement (biais positif). Dans la partie centrale du capteur, seules les queues de la distribution sont tronquées et ce resserrement est linéaire

(homothétique). Près des bords du scintillateur, la distorsion devient beaucoup plus forte et non-linéaire. La coupure de la distribution de la lumière par les bords du détecteur interdit par ailleurs la reconstruction de la position d'un point source situé au delà de la moitié des pixels périphériques. Pour quantifier ces deux effets de la distorsion, un ajustement linéaire est effectué et tracé sur les points appartenant aux quatre SiPMs centraux. La pente de la droite permet de caractériser le resserrement homothétique de l'image qui peut être facilement corrigé, tandis que l'écart moyen des points par rapport à celle-ci décrit principalement le terme de distorsion non-linéaire. Un écart important à la droite observée dans la zone centrale illustre également une non-uniformité de la distorsion liée à une discrétisation insuffisante du capteur par rapport à la taille du spot lumineux. La distorsion pour les différentes configurations géométriques est donc quantifiée en calculant la pente de la droite dans la zone centrale (facteur de resserrement) et le biais non-linéaire moyen par rapport à cette droite dans les zones centrale et périphérique de l'imageur. La résolution spatiale est calculée comme la largeur à mi-hauteur de la gaussienne ajustée sur l'image des points sources corrigée de la distorsion locale. Le facteur de correction correspond à l'inverse de la pente locale de la position mesurée en fonction de la position réelle. Comme pour la distorsion, la résolution est calculée dans les régions centrale et périphérique de l'imageur. La moyenne et l'écart type des valeurs simulées dans chaque région sur un huitième du détecteur sont extrapolées à l'écart type sur la surface totale par des arguments de symétrie. La rangée de points sources situés le plus au bord du détecteur (5,6 mm du centre) a été simulée pour permettre la correction de la résolution de la rangée précédente, mais n'a pas été intégrée dans le calcul de la moyenne de la résolution spatiale et de la distorsion dans la zone périphérique.

### e) Discrimination des scintillateurs

Dans le cas de la configuration avec une seule matrice de SiPMs, nous avons également calculé, pour chaque événement, l'écart type de la distribution en charge ( $\sigma$ ) et le ratio en charge entre le pixel le plus chaud (c'est à dire ayant mesuré la charge la plus importante) et la somme des autres pixels ( $r_z$ ). Ces paramètres sont sensibles à la distance entre le point d'émission de la lumière (point d'interaction de la particule) et le capteur. Ils peuvent ainsi être utilisés pour déterminer la profondeur d'interaction de l'événement et donc discriminer ceux ayant interagi dans le scintillateur "signal" ou "témoin". Si le nombre de photons de

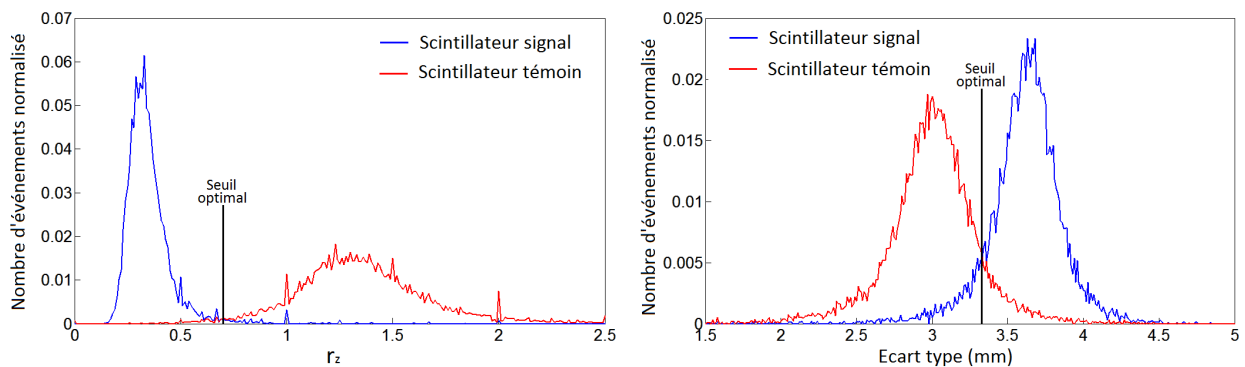


FIGURE 3.12 – Distribution en  $r_z$  (gauche) et  $\sigma$  (droite) des événements interagissant dans les scintillateurs "signal" et "témoin" séparés par un guide de lumière de 2mm pour le point au centre de l'image.

scintillation recueillis sur le capteur est suffisamment important pour minimiser l'incertitude statistique sur la distribution en charge,  $\sigma$  est, dans un modèle très simplifié, déterminé par la taille de l'angle solide sous lequel les photons de scintillation atteignent le capteur, qui dépend à son tour de la profondeur d'interaction. Dans le cas d'une distribution gaussienne de la lumière de scintillation,  $r_z$  se comporte comme l'inverse de  $\sigma$ . Ces deux paramètres possèdent en revanche un comportement différent si la distribution n'est pas gaussienne, ce qui est généralement le cas pour la distribution de la lumière à la sortie d'un scintillateur en raison de la réflexion et de l'absorption de la lumière sur ses parois. Les scintillateurs "signal" et "témoin" étant séparés par un guide de lumière, les événements détectés par chacun d'eux possèdent des distributions distinctes du  $\sigma$  et du  $r_z$  caractérisées par deux pics (fig. 3.12). On peut donc distinguer les deux scintillateurs en appliquant un seuil sur ces paramètres. L'efficacité de la discrimination est estimée en recherchant le seuil optimal entre les deux pics de la distribution de la lumière permettant d'atteindre le plus faible nombre d'événements attribués au mauvais scintillateur. L'efficacité de la discrimination est alors quantifiée à partir du taux d'erreur associé à ce seuil optimal. La moyenne et l'écart type des erreurs sont calculées dans les zones centrale et périphérique de l'imageur.

Dans le cas où le scintillateur "témoin" est pixelisé, nous avons également réalisé une simulation avec un éclairage  $\gamma$  uniforme du détecteur pour quantifier la capacité de l'imageur à identifier distinctement chaque pixel du scintillateur.

### 3.2.2.2 Validation expérimentale de la simulation

Les simulations ont été validées sur une configuration expérimentale simple constituée d'un ensemble scintillateur/matrice. La mesure a été réalisée avec une source ponctuelle de  $^{204}\text{Tl}$  éclairant une plaque de cuivre de 1 mm d'épaisseur percée avec des trous de 0,5mm de diamètre espacés de 1,6 mm. La mire est déposée sur la surface du revêtement réfléchissant couvrant le scintillateur plastique. La distance entre la source et la mire est de 20mm. L'épaisseur du guide utilisé est de 1 mm. Les autres paramètres de détection sont identiques à ceux utilisés dans la simulation.

La figure 3.13 montre le spectre obtenu pour la simulation et la mesure dans le cas d'un guide de lumière de 1 mm. On observe une très bonne correspondance entre les deux spectres. Une des raisons qui peut expliquer le léger écart observé est le fait que nous avons utilisé les paramètres intrinsèques du MPPC33-50-BB pour modéliser les SiPMs et non ceux de la matrice. Bien que celle-ci soit constituée de SiPMs de mêmes caractéristiques que le MPPC33-50-BB, il est possible que de légères différences de performances soient observées en terme de bruit corrélé et de PDE. La figure 3.13 montre également une forte similitude entre les images obtenues expérimentalement et par simulation pour un guide de lumière de 1 mm d'épaisseur. Les performances spatiales obtenues sont comparées dans le tableau 3.2. On observe une bonne correspondance de la résolution spatiale avec un écart de la résolution moyenne sur toute la surface d'environ 3% entre la simulation, une différence du facteur de resserrement de 3% et une différence de biais non linéaire moyen sur toute la surface d'environ 10%.

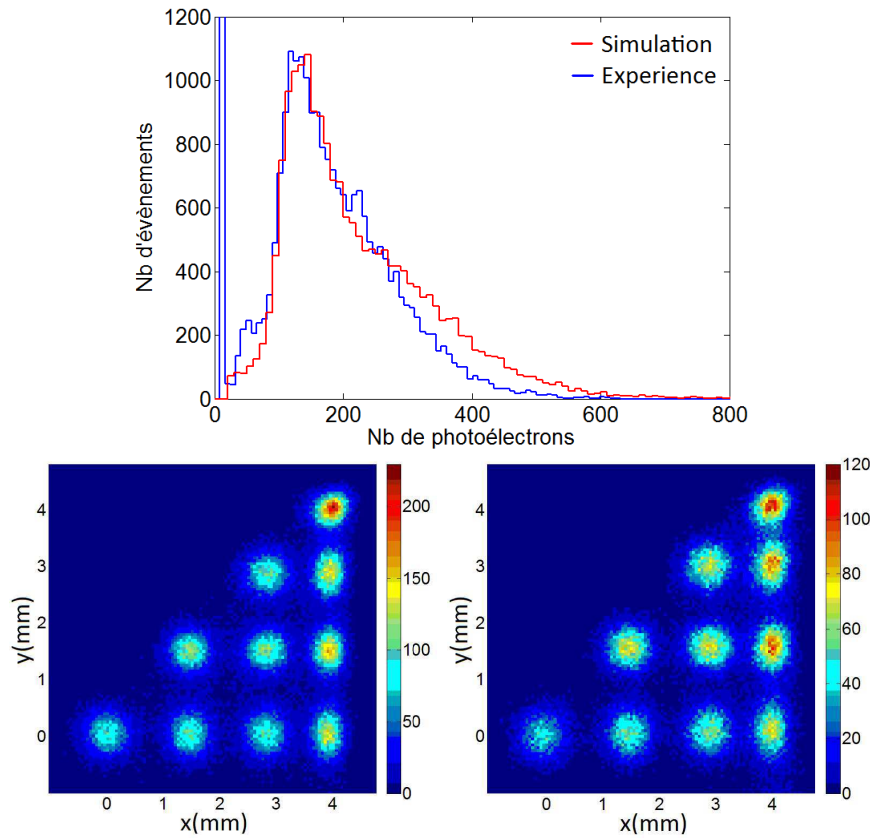


FIGURE 3.13 – Comparaison des spectres expérimentaux et simulés dans le cas de la configuration avec deux matrices de SiPMs pour une épaisseur de guide de lumière de 1 mm (haut). Comparaison des images simulées (bas gauche) et expérimentales (bas droite) de la mire obtenues pour un guide de lumière de 1 mm d'épaisseur ( $T=20\text{ }^{\circ}\text{C}$  et  $\Delta V=1,16\text{ V}$ ).

	Simulation	Mesure
Résolution centre(mm)	$0,49\pm 0,04$	$0,47\pm 0,05$
Résolution périphérie(mm)	$1,07\pm 0,5$	$1,15\pm 0,5$
Facteur de resserrement	$0,88\pm 0,005$	$0,91\pm 0,01$
Biais non linéaire moyen centre (mm)	$0,02\pm 0,03$	$0,03\pm 0,025$
Biais non linéaire moyen périphérie (mm)	$0,21\pm 0,2$	$0,232\pm 0,23$

TABLEAU 3.2 – Comparaison des performances d'imagerie expérimentales et simulées d'un ensemble de détection constitué d'un scintillateur plastique couplé à une matrice de SiPMs par un guide de lumière de 1mm. Les mesures ayant été faites avec un pas de 1,6 mm, la comparaison avec les simulations s'est faite sur le même nombre de points ( $T=20\text{ }^{\circ}\text{C}$  et  $\Delta V=1,16\text{ V}$ ). La résolution est donnée une fois déconvoluée de la taille des trous de la mire (0,5 mm).

### 3.2.2.3 L'efficacité de réjection $\gamma$

Le pourcentage d'erreur sur l'estimation du nombre de positons détectés après soustraction du bruit de fond  $\gamma$  est présenté dans la figure 3.14 en fonction de la distance entre les deux scintillateurs. La courbe principale présente les résultats dans le cas où on utilise un facteur de pondération correspondant parfaitement à la distribution du bruit de fond  $\gamma$

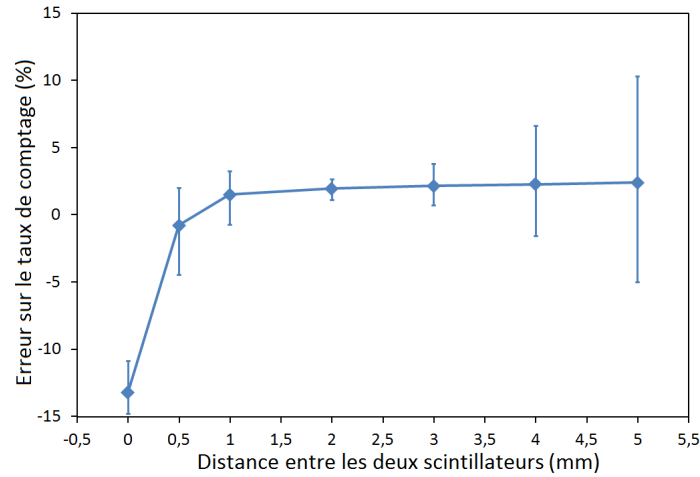


FIGURE 3.14 – Taux d'erreur sur le nombre de  $\beta$  détectés après soustraction du bruit de fond  $\gamma$ . La courbe principale représente le taux d'erreur obtenu lorsque le facteur de pondération est calculé avec la même distribution de bruit de fond que celle présente lors de la recherche des lésions tumorales. Les barres d'erreur correspondent au taux d'erreur maximum obtenu lorsque ce facteur de pondération est calculé avec une distribution du bruit de fond très différente de celle rencontrée pendant la recherche des tissus tumoraux.

présent lors de la recherche des tissus tumoraux. On observe dans ce cas qu'un écartement supérieur à 0,5 mm suffit à réduire à moins de 3% le taux d'erreur. En dessous de 0,5 mm, l'épaisseur du matériau entre les deux scintillateurs ne suffit plus à absorber les positons de plus forte énergie. Ils peuvent alors interagir dans le scintillateur "témoin" ce qui entraîne une surestimation de la contamination  $\gamma$  et donc une sous-estimation du nombre de positons ayant interagi dans le scintillateur "signal". On observe également qu'au delà de 1 mm, le taux d'erreur est toujours positif (environ 2%). Ceci est dû à la contamination  $\gamma$  provenant du résidu tumoral qui affecte différemment les deux scintillateurs en raison de la différence d'angle solide. Cette contamination n'est pas prise en compte dans le calcul du facteur de pondération puisque la tumeur n'est pas présente. Ce taux d'erreur demeure cependant faible car la contribution des tissus tumoraux au nombre total d'événements  $\gamma$  détectés reste marginale face à celle, non spécifique, du reste du cerveau. Les barres d'erreur sur la figure 3.14 représentent les valeurs maximales du taux d'erreur observées lorsque le facteur de pondération est calculé avec une distribution du bruit de fond très différentes de celle rencontrée pendant la recherche des tissus tumoraux (facteur de pondération calculé à 90 mm de profondeur pour une mesure à 10 mm ou inversement). On observe qu'au delà d'une séparation de 2 mm, plus la distance entre les scintillateurs augmente et plus le détecteur est sensible aux variations de la distribution du bruit de fond. On observe cependant qu'entre 1 et 4 mm de distance, le taux d'erreur ne dépasse pas 5% avec un optimum à 2 mm (moins de 1%). Ces simulations montrent les bonnes performances de la méthode de soustraction et sa faible sensibilité à la distribution du bruit de fond si la distance entre les deux scintillateurs est optimisée. Elle apparaît donc comme une méthode fiable pour la soustraction du bruit de fond  $\gamma$  du futur imageur positon per-opératoire.

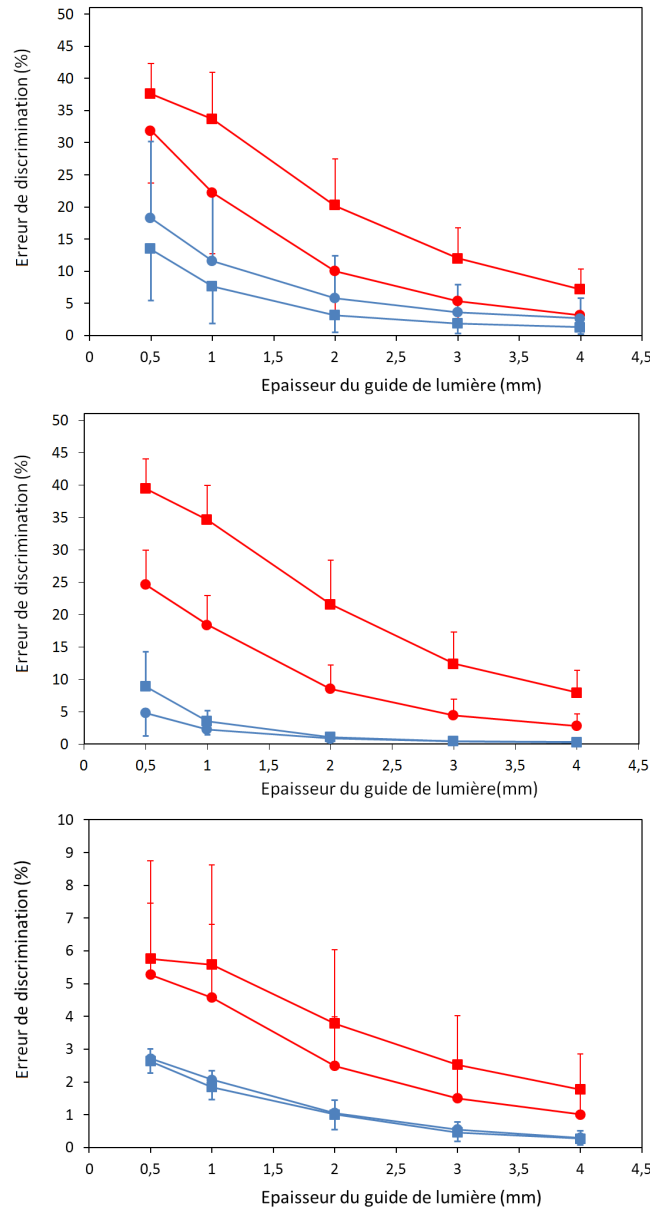


FIGURE 3.15 – Taux d'erreur sur la discrimination des scintillateurs en fonction de l'épaisseur du guide de lumière pour un scintillateur "témoin" plastique continu (haut), plastique pixelisé (milieu) et LYSO pixelisé (bas). La discrimination est basée sur le calcul du  $\sigma$  (rouge) et du  $r_z$  (bleu) de la distribution en charge des évènements. La valeur moyenne de l'erreur est donnée pour la zone centrale ( $\circ$ ) et périphérique ( $\square$ ) de l'imageur. Les barres d'erreur (écart type) représentent l'uniformité de l'erreur dans chaque région.

### 3.2.2.4 La discrimination des scintillateurs

La discrimination des scintillateurs "signal" et "témoin" a été évaluée en calculant les deux paramètres  $\sigma$  et  $r_z$  de la distribution en charge en fonction de l'épaisseur du guide de lumière entre les deux scintillateurs. Les résultats sont présentés dans la figure 3.15 pour chaque géométrie du scintillateur "témoin" (plastique continu, plastique pixelisé et LYSO pixelisé). On observe que l'erreur de discrimination diminue lorsque l'épaisseur du guide augmente. Cette erreur est également toujours plus faible pour  $r_z$  que pour  $\sigma$ , indépendamment de

l'épaisseur du guide de lumière ou de la géométrie du scintillateur "témoin". Cette différence est due à la forme non-gaussienne de la distribution de lumière de scintillation qui frappe la matrice pour chaque évènement. Le paramètre  $r_z$  présente une amélioration importante de ses performances lorsque le scintillateur "témoin" est pixelisé. La pixellisation limite en effet la dispersion de la lumière et augmente donc, principalement pour le scintillateur "témoin", le rapport en charge entre le pixel le plus chaud et la somme des autres pixels. Dans le cas où le scintillateur "témoin" pixelisé est en plastique, l'erreur moyenne passe de 33% à 5% pour  $\sigma$  et de 8% à seulement 1% d'erreur pour  $r_z$ , lorsque l'épaisseur du guide de lumière augmente de 0,5 à 4 mm. Les performances obtenues avec les deux paramètres  $\sigma$  et  $r_z$  sont également significativement améliorées par l'utilisation d'un scintillateur "témoin" pixelisé en LYSO. Les erreurs moyennes obtenues avec  $r_z$  et  $\sigma$  sont ainsi toujours inférieures à 3% et 6%, quelle que soit l'épaisseur du guide. Cette amélioration est principalement liée au rendement lumineux plus important du LYSO (environ 4 fois supérieur à celui du plastique) qui tend à diminuer les fluctuations statistiques sur la distribution en charge (et donc sur  $\sigma$  et  $r_z$ ), ce qui permet de renforcer parallèlement la dépendance de cette distribution avec la profondeur d'interaction. Le numéro atomique élevé du LYSO permet également d'absorber une plus grande proportion de  $\gamma$  par effet photoélectrique, ce qui augmente l'énergie moyenne du spectre.

Pour toutes les configurations, la troncation de la distribution de lumière par les bords absorbant du scintillateur et du guide entraîne une dégradation de l'efficacité de discrimination sur la zone périphérique. En guidant fortement la lumière, l'utilisation d'un scintillateur pixelisé permet de limiter cette dégradation et d'obtenir ainsi une bonne homogénéité de l'erreur sur l'ensemble du champ de vue, quelle que soit la méthode de discrimination utilisée. Ainsi, pour un guide de lumière de 2 mm, la variation absolue observable du taux d'erreur est inférieure à 0,5% avec un scintillateur pixelisé, plastique ou LYSO.

Les résultats présentés dans cette partie ont été obtenus avec une source de  $\gamma$  de 511 keV. Lorsque le détecteur est irradié par des positons du  $^{18}\text{F}$ , l'énergie moyenne déposée plus élevée entraîne une diminution absolue de 3% de l'erreur de discrimination (entre les  $\beta$  interagissant dans le scintillateur "signal" et les  $\gamma$  dans le scintillateur "témoin") pour le  $\sigma$  et le  $r_z$  sur l'ensemble de la surface dans le cas d'un scintillateur continu. Dans le cas d'un scintillateur pixelisé avec un scintillateur plastique, l'erreur absolue diminue de 3% pour le  $\sigma$  et de 1% pour le  $r_z$ . Enfin, lorsque le scintillateur pixelisé est en LYSO, l'amélioration est de moins de 1% pour le  $\sigma$  et le  $r_z$ .

### 3.2.2.5 La résolution et la linéarité spatiale

La figure 3.16 résume les performances spatiales pour les différentes configurations de l'imageur. Nous ne présentons ici que les résultats obtenus avec une source  $\gamma$  de 511keV. Le spectre Compton des  $\gamma$  s'étalant sur une gamme d'énergie plus faible que le spectre d'absorption du  $^{18}\text{F}$  (pour la configuration avec 2 SiPMs et un guide de 1 mm, le nombre moyen de photons collectés est de 200 et 320 pour des photons  $\gamma$  ou des positons respectivement), nous obtenons une résolution spatiale en moyenne 15% meilleure en  $\beta$ . La distorsion ne présente en revanche pas de différence significative selon le type de rayonnement incident. Comme attendu, on observe pour toutes les configurations que la résolution spatiale se dégrade avec l'augmentation de l'épaisseur du guide, à cause de l'élargissement de la distribution de lumière sur le capteur (fig. 3.16). Sa troncation sur les bords entraîne également une

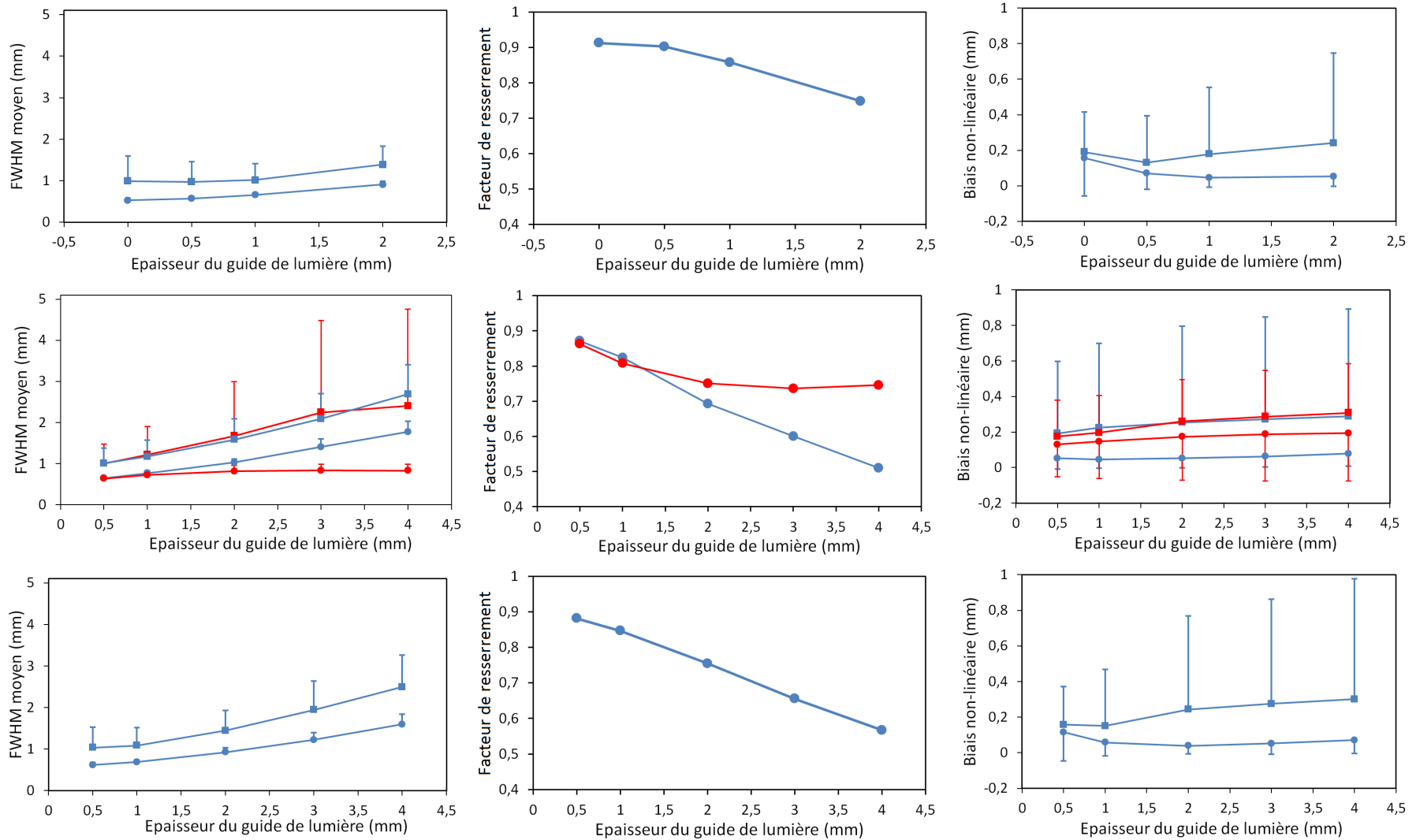


FIGURE 3.16 – Performances de résolution et de distorsion (facteur de resserrement et biais non-linéaire) pour les configurations avec deux matrices de SiPMs (haut), une seule matrice avec un scintillateur "témoin" continu (milieu) et une seule matrice avec un scintillateur "témoin" pixelisé (bas). Tous les scintillateurs sont des scintillateurs plastiques. Les résultats sont présentés pour le scintillateur "signal" (bleu) et le scintillateur "témoin" (rouge). La résolution, le facteur de resserrement et le biais non-linéaire moyens sont calculés pour tous les points sources de la région centrale ( $\circ$ ) ou périphérique ( $\square$ ). Les barres d'erreur représentent l'uniformité de la résolution spatiale et de la distorsion dans chaque région.



dégradation de la résolution spatiale sur la zone périphérique. Ceci s'explique en partie par la diminution du nombre de charges collectées. Le facteur de resserrement de l'image augmente lui aussi avec l'épaisseur du guide de lumière (la pente de la courbe de linéarité en position diminue), car une plus grande proportion de la lumière de scintillation est tronquée par les bords avant d'avoir atteint la matrice. En revanche, le biais non-linéaire dans la partie centrale s'améliore avec l'épaisseur du guide car l'étalement de la lumière permet alors de toucher plus de deux SiPMs quelque soit la position d'interaction, ce qui améliore la qualité du barycentrage. L'effet de troncation par les bords ne se fait alors sentir au centre que pour des fortes épaisseurs de guide de lumière. Pour les faibles épaisseurs de guide, la lumière est par contre susceptible de ne s'étaler pour certaines positions que sur un ou deux pixels. La reconstruction tend alors à rapprocher le barycentre du centre du pixel le plus chaud conduisant à une inhomogénéité de la réponse spatiale (fig. 3.17 et 3.16). Cet effet très net sur la partie centrale est également visible sur la périphérie qui commence par décroître pour des épaisseurs faibles de guide lumière avant d'augmenter à cause des effets de bord. Pour la configuration avec deux matrices de SiPMs, l'inhomogénéité de la distorsion dans la partie centrale du détecteur se stabilise à sa valeur minimale pour une distance d'environ 1 mm. La résolution moyenne sur l'ensemble du champ de vue pour un guide de 1 mm est de 0,8 mm et le biais non-linéaire moyen sur les parties centrales et périphériques est respectivement de 0,08 et 0,19 mm. La configuration utilisant un scintillateur de GSO continu pour le détecteur "témoin" présente une résolution spatiale améliorée d'environ 40% par rapport à celle du scintillateur plastique (0,54 mm FWHM). Sa distorsion est en revanche très proche avec des biais non-linéaires moyens de 0,07 et 0,19 mm. L'amélioration de la résolution est due au numéro atomique plus élevé du GSO, qui accroît la proportion de  $\gamma$  interagissant par effet photoélectrique et donc l'énergie moyenne déposée.

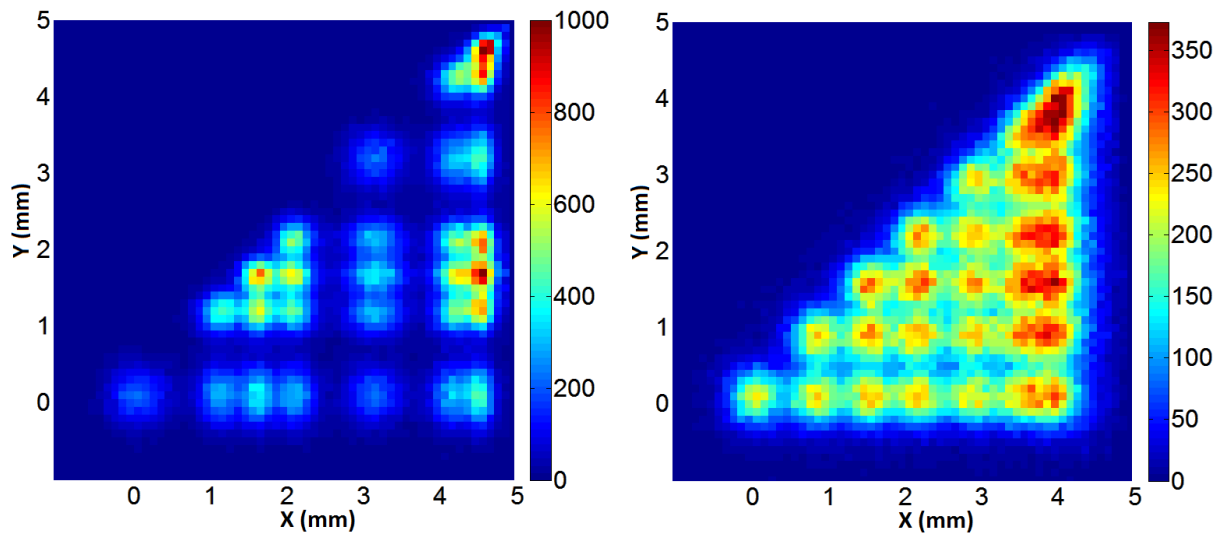


FIGURE 3.17 – Images simulées dans le cas de la configuration avec deux SiPM, sans guide de lumière (gauche) ou avec un guide de 1mm (droite)

Pour les configurations utilisant une seule matrice et un scintillateur "témoin" continu, la résolution spatiale et la distorsion du scintillateur "signal" se comportent de manière identique à celles de la configuration avec deux matrices de SiPMs lorsque l'épaisseur de milieu diffusant interposé est équivalente. La résolution du scintillateur "témoin" se dégrade par contre beaucoup moins vite avec l'épaisseur du guide, puisque celle-ci n'affecte que la

partie de la lumière émise en direction du scintillateur "signal". Pour les mêmes raisons, le resserrement observé avec le scintillateur "témoin" varie peu et se stabilise très rapidement autour d'une épaisseur de guide de 2 mm.

Dans le cas de la configuration avec un scintillateur "témoin" pixelisé, seules les performances du scintillateur "signal" sont représentées sur la figure 3.16. En effet, la pixelisation du scintillateur "témoin" guidant très fortement la lumière, le signal est systématiquement reconstruit au centre du pixel dans lequel il a interagi. Il n'est donc plus possible de remonter à la position d'un évènement avec une résolution supérieure au pas des pixels (3,2 mm). L'éclairage  $\gamma$  uniforme de cette configuration a montré que chaque pixel était clairement résolu avec un pourcentage d'évènements attribués au mauvais pixel ne dépassant pas 6% quelque soit l'épaisseur du guide de lumière. Concernant les performances du scintillateur "signal", on obtient, à épaisseur de milieu diffusant interposé équivalente, une résolution spatiale et une distorsion légèrement améliorée par rapport à la configuration avec un scintillateur arrière continu, car la pixellisation du scintillateur arrière restreint la dispersion de la lumière. Les performances comparables obtenues avec les scintillateurs pixelisés plastique et LYSO démontrent que la différence d'indice optique entre ces deux matériaux n'impacte pas de manière significative l'étalement de la lumière issue du scintillateur "signal".

### 3.2.2.6 Conclusion sur la géométrie de l'imageur positon : un compromis entre performance et compacité

La configuration de l'imageur per-opérateur basée sur l'utilisation de deux matrices de SiPMs présente des performances optimales pour une épaisseur du guide de lumière de 1mm. On obtient pour cette épaisseur une résolution spatiale sub-millimétrique sur tout le champ de vue (0,8 mm FWHM), une homogénéité de réponse maximale et un biais non-linéaire moyen inférieure à 0,09 mm (biais non-linéaire moyen sur les parties centrales et périphériques de 0,05 et 0,18 mm). Avec cette épaisseur de guide, la distance entre les scintillateurs "signal" et "témoin" est de l'ordre de 2,5 mm (l'épaisseur de la matrice montée sur son circuit imprimé est d'environ 1,45 mm) (cf. §4.1.2.1). Comme illustré dans la figure 3.14, cette distance permet d'obtenir une très bonne efficacité de réjection du bruit de fond avec une faible sensibilité à la variation de sa distribution spatiale. Cette capacité de réjection peut être renforcée en utilisant un scintillateur "témoin" en GSO à la place du scintillateur plastique, afin de minimiser l'erreur statistique sur l'estimation du bruit de fond  $\gamma$  et donc de diminuer la propagation des erreurs lors du processus de soustraction (Le nombre d'évènements  $\gamma$  détectés par le GSO est environ 7 fois plus important qu'avec le plastique pour une même géométrie de source).

La configuration de l'imageur avec deux matrices de SiPMs est celle qui offre les meilleures performances spatiales. Néanmoins, son épaisseur totale est supérieure à 6 mm (cf. §4.1.4.1) et la nécessité d'implémenter deux matrices et leurs électroniques associées augmente son coût. L'architecture avec une seule matrice de SiPMs représente une alternative pour dépasser ces limites. Equipée d'un scintillateur LYSO pixelisé et d'un guide de lumière de 1 mm, d'épaisseur, cette configuration permet d'atteindre une résolution moyenne submillimétrique (0,9 mm FWHM), une bonne capacité de discrimination des scintillateurs (environ 2% d'erreur) et une faible distorsion (biais non-linéaire moyen à la pente sur les parties centrales et périphériques de 0,06 mm et 0,14 mm). Ce montage présente donc des performances très légèrement inférieures à celui avec deux matrices, mais possède l'avantage d'être plus compact, avec une épaisseur inférieure à 4 mm, et d'être moins coûteux. Par contre, la pixelisation du scintillateur "témoin" ne permet plus d'accéder à une image continue

de la contamination  $\gamma$ . L'étude sur l'efficacité de la réjection gamma a toutefois montré que la distribution du nombre d'évènements gamma détecté sur le scintillateur "témoin" varie très peu sur une petite échelle spatiale de l'ordre du millimètre. Une estimation du bruit échantillonné sur des zones de détection de  $3,2 \times 3,2 \text{ mm}^2$  est donc normalement suffisante pour rejeter efficacement la contamination  $\gamma$ .

### 3.2.3 Conclusion

Cette étude théorique nous a tout d'abord permis de montrer que le modèle de SiPM présentant les performances les plus adaptées à notre application per-opérateur était le MPPC33-50-BB. Ce choix nous a ensuite guidé dans la conception géométrique globale de la sonde de comptage. De la même manière, les simulations Monte Carlo mises en œuvre pour l'optimisation de l'imageur positon ont permis de mieux comprendre l'impact de l'architecture et des dimensions de l'ensemble scintillateur-guide de lumière-matrice sur les performances en termes d'efficacité de réjection du bruit de fond  $\gamma$ , de résolution spatiale et de distorsion.

Dans le chapitre suivant, nous présenterons le développement et la caractérisation expérimentale des premiers prototypes de la sonde de comptage et de l'imageur positon conçus selon les géométries de détection optimale qui viennent d'être définies.

# Chapitre 4

## Développement des nouveaux systèmes de détection per-opérateur de positons

L'étude théorique présentée dans le chapitre 3 nous a permis de déterminer la configuration géométrique optimale des nouveaux systèmes de détection  $\beta$  per-opérateur, en termes de sensibilité, de performances spatiales, de réjection du bruit de fond  $\gamma$  et de compacité. A partir de ces résultats, les premiers prototypes de l'imageur et de la sonde de comptage ont été développés. Le chapitre 4 détaille la mise en œuvre de ces deux prototypes en décrivant leurs caractéristiques composant par composant. La caractérisation et l'optimisation des performances intrinsèques des détecteurs per-opérateurs, mesurés sur des sources scellées, seront ensuite présentées. L'impact de la tension d'alimentation et de la température sur ces performances est notamment étudié. Les performances globales des détecteurs déterminées dans un contexte radioactif plus réaliste avec des sources non scellées seront rapportées au chapitre 5.

### 4.1 L'imageur miniaturisé

Le principe de fonctionnement général et les principales caractéristiques de l'imageur  $\beta$  per-opérateur ont déjà été présentés au chapitre 2 (cf. §3.1.2.2). Nous rappelons que le prototype de faisabilité possède un champ de vue de  $13,6 \times 13,6 \text{ cm}^2$ . La première configuration de l'imageur est constituée d'un empilement de deux modules élaborés autour d'un scintillateur couplé via un guide de lumière en PMMA à une matrice de 16 SiPMs de  $3 \times 3 \text{ mm}^2$ . La seconde configuration de l'imageur est constituée de deux scintillateurs séparés par un guide de lumière et couplés à une seule matrice de SiPMs. L'énergie déposée par une particule  $\beta$  ou un rayonnement  $\gamma$  interagissant dans l'un des scintillateurs est convertie en spot de lumière de scintillation dont l'étalement sur la matrice de SiPMs est contrôlé par le guide de lumière. Pour chaque événement détecté, la charge collectée sur les 16 pixels de la matrice est lue individuellement par une électronique multi-voies, puis transférée jusqu'à un ordinateur d'acquisition pour le traitement et la reconstruction de la position d'interaction et de l'énergie déposée.

Les différentes caractéristiques géométriques, physiques et électriques de chaque composant de la chaîne de détection et d'acquisition vont maintenant être décrites en détail. La

caractérisation et l'optimisation des performances intrinsèques des deux configurations de l'imageur positon seront ensuite présentées en fonction du choix du revêtement optique du scintillateur, des paramètres de contrôle des SiPMs (tension d'alimentation et température) et de l'algorithme de reconstruction de l'image.

#### 4.1.1 Les scintillateurs

Le scintillateur a pour rôle de convertir l'énergie déposée par les particules  $\beta$  et les rayonnements  $\gamma$  incidents en une distribution lumineuse détectable par le système de photodétection. Le choix de la nature, de la géométrie et du revêtement optique du scintillateur est donc une étape critique qui conditionne directement les performances de l'imageur et résulte généralement d'un compromis entre sensibilité, performances spatiales et efficacité de réjection du bruit de fond  $\gamma$ .

##### 4.1.1.1 Choix des scintillateurs : nature et géométrie

Les scintillateurs les plus adaptés pour la détection de positons sont les scintillateurs organiques car leur faible densité les rend peu sensibles aux rayonnements  $\gamma$ . Nous avons choisi d'utiliser un scintillateur plastique BC-400 de chez Bicron qui présente un rendement lumineux élevé (8 photons/keV) avec un pic de longueur d'onde d'émission à 423 nm proche du maximum de sensibilité des SiPMs produits par Hamamatsu (440 nm) (tableau 4.1). Son temps de décroissance est également très court, ce qui permet de maximiser la densité temporelle d'énergie déposée dans le SiPM et donc l'amplitude des signaux enregistrés à nombre de photons collectés équivalent. L'influence du bruit d'obscurité sur la détection et la fluctuation des signaux enregistrés est ainsi minimisée. Les dimensions du scintillateur plastique sont adaptées aux dimensions de la matrice ( $13,6 \times 13,6 \text{ mm}^2$ ) et son épaisseur de  $500 \mu\text{m}$  a été fixée car elle offre le meilleur compromis entre l'énergie déposée par les positons et la sensibilité aux rayonnements  $\gamma$  [Bonzom et al., 2007].

L'estimation du bruit de fond  $\gamma$  est réalisée en utilisant des scintillateurs inorganiques plus denses qui permettent d'obtenir une meilleure statistique sur l'estimation de la contamination des  $\gamma$  d'annihilation. La configuration avec deux matrices de SiPMs utilise un scintillateur continu en GSO(Ce) (Hitachi chemical) qui possède une forte densité ( $\rho=6,7 \text{ g/cm}^3$ ), un rendement lumineux proche de celui du plastique (9 à 10 photons/keV) et une constante de temps d'émission rapide de 37 ns pour une concentration de dopage au Cérium de 1,5 % (tableau 4.1). Par rapport à d'autres scintillateurs inorganiques rapides qui

Scintillateur	Densité (g/cm <sup>3</sup> )	Indice optique	Rendement Lumineux (pho- tons/keV)	Temps de décroissance (ns)	$\lambda_{max}$ (nm)	Longueur d'atténua- tion (511 keV) (cm)
BC400	1,032	1,58	8	2,4	423	10,9
GSO	6,7	1,85	9,6	37	430	1,42
LYSO	7	1,81	32	41	420	1,2

TABLEAU 4.1 – Principales caractéristiques des scintillateurs utilisés pour les deux configurations de l'imageur.

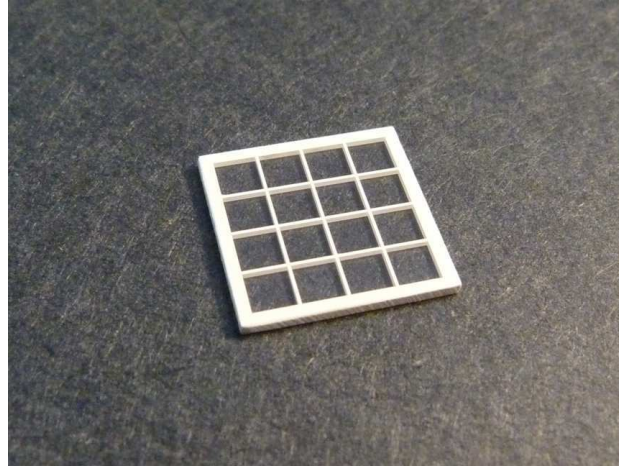


FIGURE 4.1 – Matrice pixelisée en LYSO de 16 éléments de  $3 \times 3 \text{ mm}^2$ .

possèdent également des densités et des rendements lumineux élevés, comme le  $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$  ou le  $\text{LaCl}_3(\text{Ce})$  [Pani et al., 2004], le  $\text{GSO}(\text{Ce})$  présente l'avantage d'être non-hygroscopique ce qui permet de s'affranchir d'un boîtier de conditionnement encombrant et facilite donc sa mise en œuvre dans un système d'imagerie miniaturisé. Comme pour le scintillateur plastique, les dimensions du scintillateur GSO sont de  $13,6 \times 13,6 \times 0,5 \text{ mm}^3$ . Le scintillateur témoin pixelisé utilisé dans la configuration de l'imageur avec un seul SiPM est un  $\text{LYSO}(\text{Ce})$  (Hilger) (fig. 4.1). Notre choix initial s'était porté sur un scintillateur pixelisé en  $\text{GSO}(\text{Ce})$ , mais les propriétés mécaniques de ce cristal ne permettaient pas à notre fournisseur de fabriquer des matrices avec des pixels de  $3 \times 3 \times 0,5 \text{ mm}^3$ . La géométrie du scintillateur pixelisé est ajusté à la taille et à l'espacement des SiPMs de la matrice. Il est constitué de 16 pixels de  $3 \times 3 \times 0,5 \text{ mm}^3$  séparés par  $200 \mu\text{m}$  de matériau réfléchissant diffusant. Le LYSO présente une densité et une constante de temps de décroissance proches de celles du GSO (tableau 4.1), mais un rendement lumineux très supérieur (32 photons/keV). Il possède en revanche une radioactivité naturelle intrinsèque liée à l'isotope radioactif  $^{176}\text{Lu}$  qui entre dans sa composition et qui est un émetteur  $\beta^-$  ( $E_{\text{max}}=596 \text{ keV}$ ). L'activité est évaluée expérimentalement à environ 39 cps/g sur un intervalle d'énergie de 0 à 1,2 MeV, soit pour notre scintillateur, environ 1,3 cps par pixel. Ce taux de comptage reste faible et très inférieur à celui qui sera généré par la contamination du bruit de fond gamma dans un contexte clinique réaliste.

#### 4.1.1.2 Le revêtement optique

Le revêtement optique déposé sur les bords et la face supérieure des scintillateurs permet de contrôler la collection et la distribution de la lumière de scintillation sur le photodétecteur, qui influencent directement les performances spatiales de l'imageur. Deux types de revêtements ont été évalués expérimentalement : le premier est un revêtement de polymère purement spéculaire (Enhanced Specular Reflector, 3M) qui présente un excellent coefficient de réflexion (environ 95% à 450 nm [Lorincz et al., 2010]) pour une épaisseur de seulement  $65 \mu\text{m}$ . Il se présente sous forme de grandes feuilles que l'on taille aux dimensions souhaitées et que l'on couple au scintillateur à l'aide de graisse optique (BC630, St Gobain). Le second est une peinture à base de particules de  $\text{TiO}_2$  en suspension dans une solution aqueuse (BC-620, St-Gobain) qui se comporte comme un diffuseur Lambertien. La peinture est déposée à l'aide d'un aérographe. Pour une concentration de peinture donnée, l'épaisseur

est ajustée à partir du nombre de couches successives déposées et est contrôlée à l'aide d'un micromètre. Elle varie entre 60 et 80  $\mu\text{m}$ . Cette épaisseur ne permet pas d'obtenir une réflectance maximale (le fabricant ne garantissant une réflexion de 95 % de la lumière que pour une épaisseur de 200  $\mu\text{m}$ ), mais offre un bon compromis par rapport aux pertes d'énergie des positons dans la couche de peinture.

Les bords des scintillateurs plastiques et du scintillateur GSO sont non polis et recouverts d'une peinture noire absorbante. Les scintillateurs sont couplés aux guides de lumière ou aux matrices de SiPMs avec de la graisse optique (BC630, St Gobain).

### 4.1.2 Le système de photodétection

Le système de photodétection est constitué d'une matrice de SiPMs couplée à une électronique d'acquisition multi-voies. Le rôle du photodétecteur est de convertir les photons de scintillation en charges mesurables par l'électronique. Nous décrirons ici les caractéristiques des matrices utilisées ainsi que le fonctionnement de la carte d'acquisition. Les études mises en œuvre pour optimiser le fonctionnement du système de photodétection à partir des paramètres de contrôle de l'électronique seront également présentées. Nous concluons par une description des caractéristiques intrinsèques du système de photodétection en terme d'uniformité de réponse (gain, efficacité de détection et bruit corrélé) et de dépendance de cette réponse à la température.

#### 4.1.2.1 La matrice de SiPMs monolithique

Le principe de fonctionnement des SiPMs a été décrit en détail au chapitre 2. Comme nous l'avons déjà évoqué au chapitre 3, nous avons choisi d'utiliser pour notre imageur per-opérateur des matrices monolithiques de SiPMs produites par Hamamatsu (Tableau 4.2). Ces matrices élaborées sur un substrat unique de silicium sont constituées de  $4 \times 4$  SiPMs de  $3 \times 3 \text{ mm}^2$  séparés par un intervalle de 200  $\mu\text{m}$ . Chaque SiPM est constitué de 3600 cellules de  $50 \times 50 \mu\text{m}^2$ . Les dimensions totales de la matrice sont de  $13,6 \times 14,1 \times 1,45 \text{ mm}^3$  et celles de la surface utile de  $13,6 \times 13,6 \text{ cm}^2$ , soit 74 % de la surface totale. Deux modèles de matrice ont été utilisés au cours de nos travaux : l'un avec des plots de soudure sous le circuit imprimé rigide utilisé comme support du silicium (S11828-3344M) et l'autre monté avec un circuit imprimé flexible de 15 cm de long utilisé comme nappe de connexion (S11829-3344MF) (fig.

Désignation	S11828-3344M et S11829-3344MF
Surface Totale ( $\text{mm}^2$ )	13,6×14,1
Nombre de SiPMs	4×4
Taille des SiPMs ( $\text{mm}^2$ )	3×3
Surface utile ( $\text{mm}^2$ )	75%
Surface totale des cellules ( $\mu\text{m}^2$ )	50×50
Surface active des cellules ( $\mu\text{m}^2$ )	39×39
Nombre de cellules par SiPM	3600
Taux de remplissage des SiPMs (%)	61

TABLEAU 4.2 – Caractéristiques géométriques des matrices de SiPM étudiées (Hamamatsu).

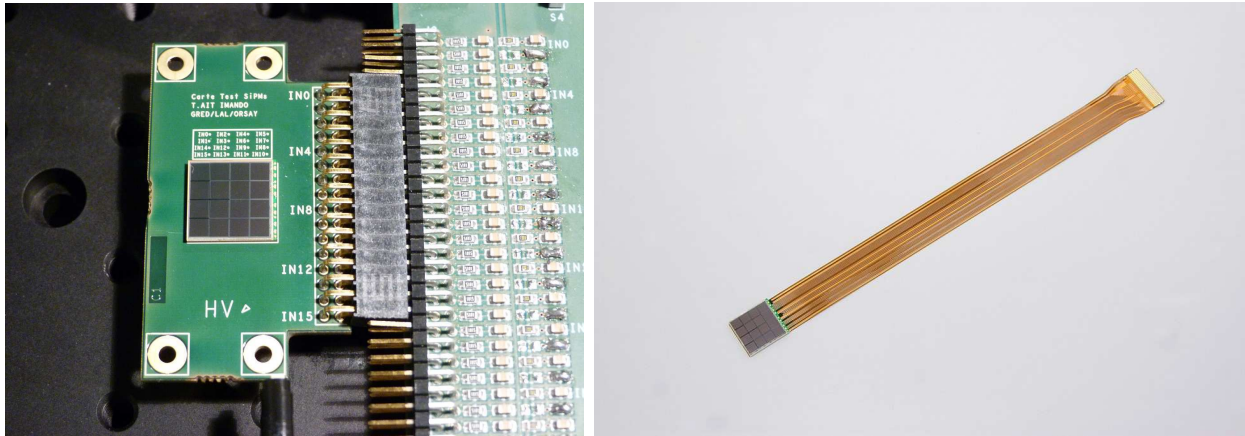


FIGURE 4.2 – Matrice de SiPMs Hamamatsu (S11828-3344M) sur son PCB couplé à la carte d'acquisition. (gauche) Matrice de SiPMs Hamamatsu monté sur nappe de 10 cm (S11829-3344MF) (droite)

4.2). Nous avons pu vérifier expérimentalement que ces deux modèles de matrice possèdent des caractéristiques de détection identiques. Une matrice S11828-3344M a tout d'abord été utilisée pour l'étude de quantification et d'optimisation des performances intrinsèques de l'imageur positon dans ces deux configurations, qui sera présentée au cours de ce chapitre. Cette matrice est câblée sur un circuit imprimé supplémentaire qui assure la connexion avec la carte d'acquisition (fig. 4.2). Dans un second temps, deux matrices S11829-3344MF ont été utilisées pour réaliser l'empilement des deux modules de détection nécessaires au dispositif de réjection du bruit de fond  $\gamma$  de la première configuration de l'imageur. Les performances de cet ensemble complet, évaluées à l'aide de fantômes radioactifs, seront présentées au chapitre 5.

#### 4.1.2.2 L'électronique d'acquisition

Le traitement des signaux issus de la matrice est réalisé par une carte d'acquisition composée d'une partie analogique et d'une partie numérique. Le traitement analogique est réalisé par un circuit intégré EASIROC (Extended Analogue SI-PM ReadOut Chip) qui fournit un signal en tension proportionnel à la charge de chaque impulsion de courant [Callier et al., 2012]. Cet ASIC (Application-Specific Integrated Circuit) a été spécifiquement développé par le pôle OMEGA du Laboratoire de l'accélérateur Linéaire (LAL) pour la lecture de SiPMs. Les signaux analogiques à la sortie de l'ASIC sont ensuite traités par un ensemble constitué d'un convertisseur Analogique-Numérique (CAN), d'un circuit logique programmable (FPGA pour Field-Programmable Gate Array), et d'un contrôleur USB, qui réalise le contrôle de la numérisation, l'acquisition, et le transfert des données vers l'ordinateur.

##### 4.1.2.2.1 Description et principe de fonctionnement

La carte d'acquisition est capable de gérer 32 voies en parallèle, chacune possédant sa propre électronique de traitement. Le fonctionnement du système d'acquisition pour une voie est représenté sur la figure 4.3. La cathode du SiPM est connectée à une alimentation



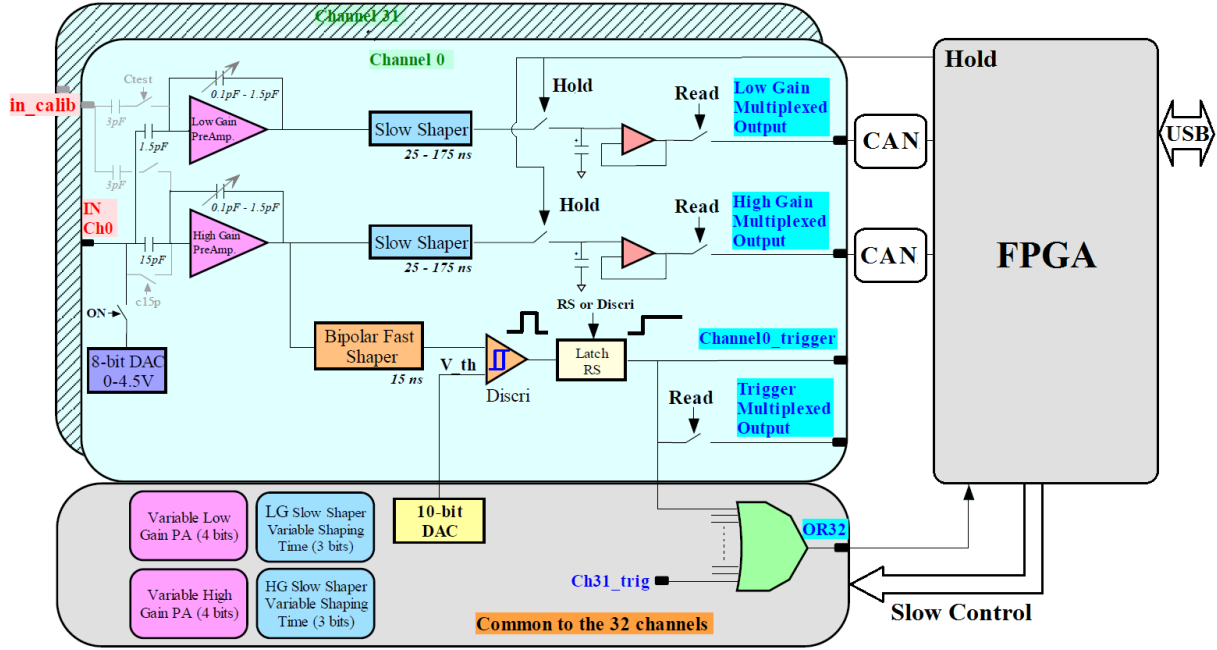


FIGURE 4.3 – Diagramme simplifié du fonctionnement de l'ASIC EASIROC.

Keithley 2611A qui fournit la tension d'alimentation  $V_{HT}$ . Le signal à la sortie de l'anode du SiPM est converti en tension grâce à une résistance d'entrée de  $50\ \Omega$ . Afin d'ajuster finement et individuellement la tension d'alimentation de chaque SiPM, l'ASIC est équipé d'un CNA (Convertisseur Numérique Analogique) reliée à l'anode du SiPM qui délivre sur 8 bits une tension continue programmable  $V_{inCNA}$ . La tension aux bornes du SiPM est alors égale à  $V_{bias} = V_{HT} - V_{inCNA}$ .

Le signal est ensuite envoyé dans deux voies de traitement parallèles équipées d'un pré-amplificateur avec un gain faible (LG pour Low gain) ou fort (HG pour high gain) réglables sur 4 bits. Les signaux amplifiés sont ensuite envoyés dans deux circuits CRRC<sup>2</sup> dit shaper lent (slow shaper). Ceux-ci intègrent et mettent en forme le signal avec une constante de temps  $\tau_{s-shaper}$  ajustable sur 8 valeurs (3 bits) de 25 à 175 ns. L'amplitude des signaux en sortie des shapers lents est alors proportionnelle à l'intégrale de l'impulsion de courant, et donc à la charge développée par l'événement. Le signal du pré-ampli haut gain est également envoyé dans un circuit shaper rapide (fast shaper) équipé d'une constante de temps très courte ( $\tau_{f-shaper}=15\text{ ns}$ ) qui fournit un signal d'amplitude proportionnelle à celle du signal des SiPMs avec un front montant très rapide. Celui-ci est connecté à un discriminateur où il est comparé à une tension de seuil ajustable ( $V_{th}$ ) fournie par un CNA sur une dynamique de 10 bits et commun aux 32 voies. Le signal logique en sortie du discriminateur correspond au signal de déclenchement (trigger) qui indique qu'une impulsion de courant issu du SiPM a été détectée et qui valide la suite de l'acquisition. Ce trigger est envoyé sur une porte "OU" logique qui rassemble les 32 triggers de l'ASIC.

La lecture simultanée des 32 voies issues des shaper lents est déclenchée lorsque le signal entrant, issu d'un événement détecté par le SiPM, dépasse la tension de seuil sur au moins une des 32 voies. Le chronogramme décrivant l'acquisition d'un événement est représenté sur la figure 4.4. Une voie logique appelée Val-Event a été implémentée pour contrôler depuis l'extérieur de l'ASIC le traitement des signaux. Lorsque celle-ci est à 1,

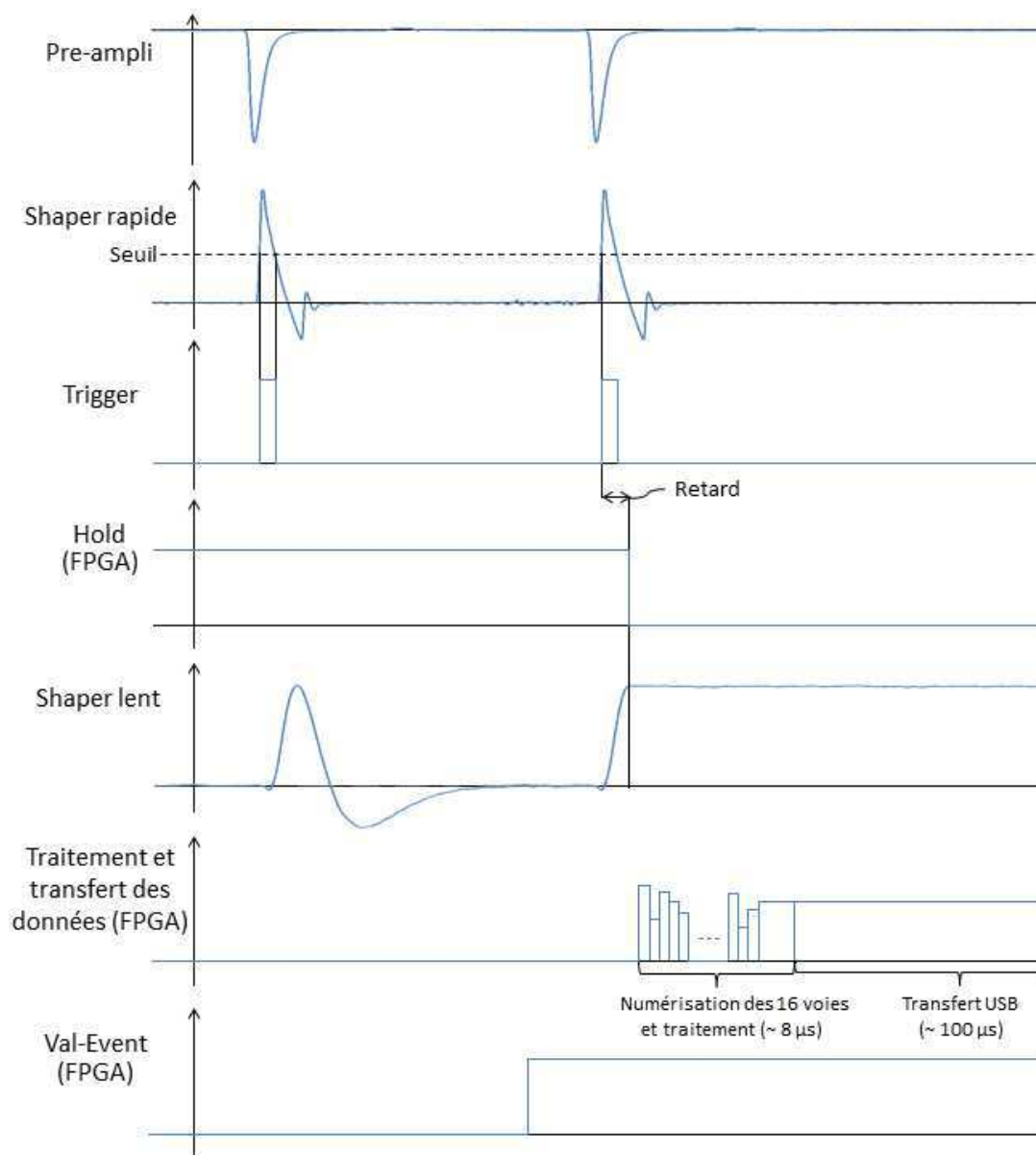


FIGURE 4.4 – Chronogramme de l'acquisition des signaux issus des SIPMs.

le FPGA envoie, après un retard programmable, un signal logique "Hold" sur chacune des voies de l'ASIC. Ce signal ouvre alors les interrupteurs reliant la sortie du shaper lent aux mémoires analogiques SCA (Switched Capacitor Array), ce qui maintient la tension pendant une durée suffisante pour que deux multiplexeurs envoient en série les valeurs des  $2 \times 32$  voies (haut gain et bas gain) vers les deux CAN qui les numérisent sur 12 bits. Les données numérisées sont ensuite transférées au FPGA qui va organiser les informations sur chaque événement (temps d'arrivée, numéro de l'événement, numéro de pixel touché, valeur codée correspondant à la charge collectée) avant de les transférer à l'ordinateur d'acquisition via un port USB. En mode d'acquisition continue, le signal de Val-Event est maintenu par défaut à 1 et tous les événements ayant déclenché le trigger sont traités. Il est également possible de valider de manière externe les événements à traiter en injectant un signal logique sur l'entrée

Val-event du FPGA. Ce mode de fonctionnement peut être utilisé pour réaliser des mesures en coïncidence avec un signal extérieur.

#### 4.1.2.2.2 Réglages et caractéristiques de l'électronique

Les différents paramètres de contrôle de la carte électronique d'acquisition sont ajustables via le FPGA de manière à adapter et optimiser son fonctionnement aux signaux détectés. Nous présentons ici les caractéristiques fines de l'électronique et les différentes mesures réalisées pour optimiser les réglages de la carte.

##### a) Le seuil de déclenchement

Le seuil de déclenchement est ajusté par un CNA de 10 bits commun à toutes les voies pouvant fournir une tension comprise entre 1,1 V et 2,4 V avec un pas de 1,3 mV (fig. 4.5). Cette gamme de tension correspond aux amplitudes pour lesquelles la réponse du shaper rapide est linéaire. Pour pouvoir déclencher sur des signaux de faible amplitude, une tension continue est donc ajoutée en sortie du pré-amplificateur. Cette tension génère un niveau continu sur le signal qui déplace le piédestal de bruit électronique autour du canal 900. La sensibilité du seuil de déclenchement est de -1,4 mV/bin. En pratique, le seuil est ajusté en fonction du type de mesure : en dessous d'un demi photoélectron (1,24 V pour un gain du pré-amplificateur de 100 fF et un gain de  $1,25 \cdot 10^6$ ) pour les mesures de gain des SiPMs réalisées en déclenchement externe avec une LED pulsée, ou à un seuil plus élevé supérieur à une dizaine de photoélectrons (1,37 V pour un gain du pré-amplificateur de 1 pF et un gain de  $1,25 \cdot 10^6$ ) pour les acquisitions en déclenchement interne, afin d'obtenir des fréquences de bruit d'obscurité suffisamment faibles pour ne pas entraîner de temps mort (typiquement moins de 100 événements par seconde et par SiPM).

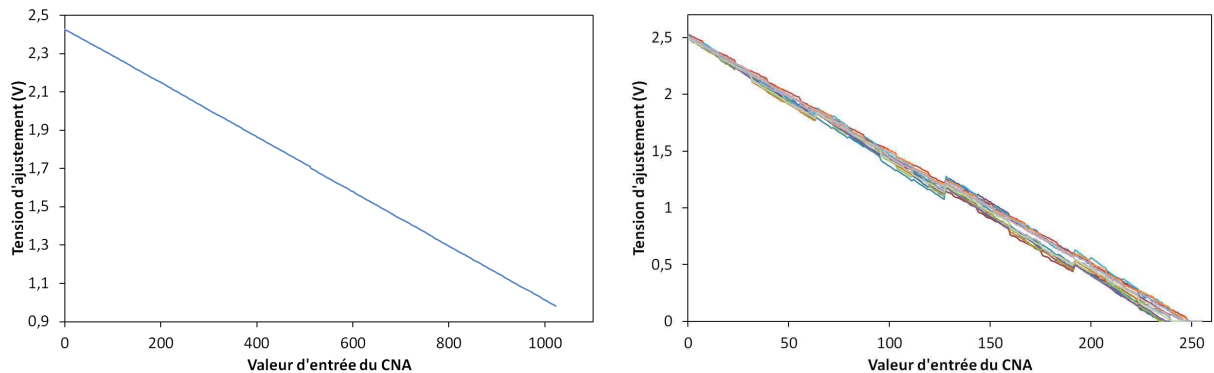


FIGURE 4.5 – Seuil de déclenchement commun aux 32 voies de la carte EASIROC en fonction de la valeur du CNA 10 bits (gauche) et tension d'ajustement de l'alimentation des SiPMs en fonction de la valeur du CNA 8-bits pour les 16 voies électroniques associées à la matrice. L'écart type maximum de la tension d'ajustement pour une valeur d'entrée du CNA est de 6 mV.

### b) Ajustement individuel des tensions d'alimentation des SiPMs

Le CNA 8-bits connecté à l'anode des SiPMs permet d'ajuster finement et de manière individuelle la tension d'alimentation  $V_{bias}$  aux bornes de chaque SiPM. Cette fonctionnalité est essentielle puisque que nous avons vu que les performances des SiPMs en termes de gain, d'efficacité de détection et de bruit corrélé dépendent très fortement de la surtension. L'ajustement du  $V_{bias}$  en fonction de la variation de la tension de seuil d'avalanche  $V_{BD}$  entre les SiPMs ou avec la température doit donc permettre à la fois de corriger les non-uniformités de réponse sur la matrice (cf. §4.1.2.3.1), mais également de mettre en œuvre des protocoles de compensation de l'effet de la température sur cette réponse (cf. §4.1.3.2). La tension d'ajustement est codée sur 8-bits entre 0 et 2,5 ou 4,5 V. Afin de corriger le plus finement possible les variations de température et les inhomogénéités inter-SiPM, nous avons choisi de travailler sur une gamme de 2,5 V qui offre une résolution de moins de 10 mV. La linéarité entre la tension d'ajustement et la valeur du CNA 8-bits est représentée pour les seize voies électroniques utilisées sur la figure 4.5. On observe que la réponse du CNA est uniforme sur les différentes voies avec un écart type maximum pour une valeur d'entrée du CNA de  $\pm 6$  mV. La pente moyenne mesurée est de  $-10,1 \pm 0,16$  mV/bin et l'écart type moyen des valeurs par rapport à la droite est de  $\pm 2$  mV.

### c) Constante de temps de mise en forme et optimisation du retard

La constante de temps d'intégration du shaper lent est définie de manière à optimiser le rapport signal-sur-bruit des signaux détectés. Elle est donc adaptée aux caractéristiques temporelles des signaux issus de la matrice de SiPMs. Une constante de temps d'intégration trop courte ne permet pas d'estimer correctement la charge développée tandis qu'une constante de temps trop longue augmente le bruit électronique et les fluctuations liées à l'intégration des événements de bruit d'obscurité. La durée du signal détecté est la convolution du temps de recharge du SiPM et du temps de décroissance du scintillateur. La constante de temps de recharge des cellules des SiPMs de la matrice S11829-3344 est d'environ 30 ns et la constante de temps de décroissance des scintillateurs utilisés varie entre 2 ns pour le plastique et 41 ns pour le LYSO. Nous avons donc choisi d'utiliser pour ces trois types de scintillateur une constante de temps d'intégration commune  $\tau_{s-shaper}$  de 50 ns. Une fois la constante de temps définie, le retard entre le déclenchement du trigger et l'envoi du signal logique « hold » doit être ajusté afin que le signal du shaper lent soit maintenu au moment où il atteint son maximum et que la valeur mémorisée soit réellement proportionnelle à la charge développée par l'évènement.

Le choix du retard a été optimisé en éclairant la matrice avec une LED (470 nm) émettant des pulses de lumière de largeur inférieure à 30 ns FWHM, à une fréquence d'environ 5 kHz et une intensité moyenne d'une dizaine de photons. Le signal logique commandant la LED est envoyé en parallèle sur l'entrée Val-event de la carte ce qui permet d'acquérir uniquement les signaux associés aux impulsions lumineuses et de s'affranchir ainsi du bruit d'obscurité. Le délai optimal est défini comme celui qui optimise le rapport signal-sur-bruit, c'est à dire la résolution des pics de photoélectrons sur le spectre de la LED (fig. 4.6). Cette discrimination est quantifiée en ajustant une somme de fonctions gaussiennes  $F(x)$  sur les spectres expérimentaux :

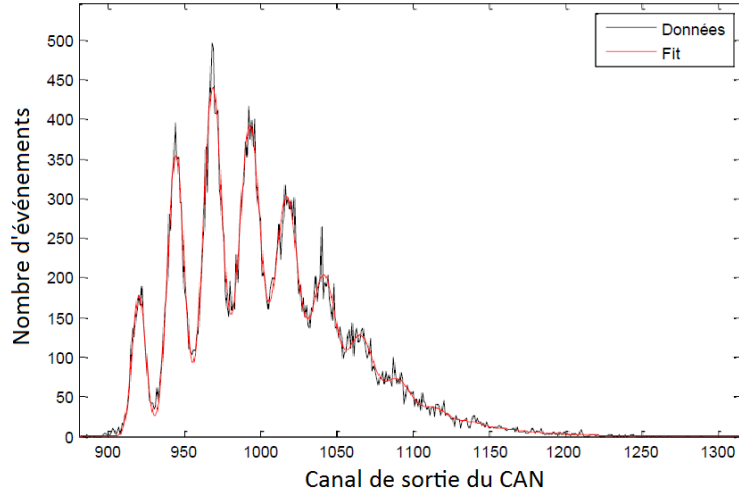
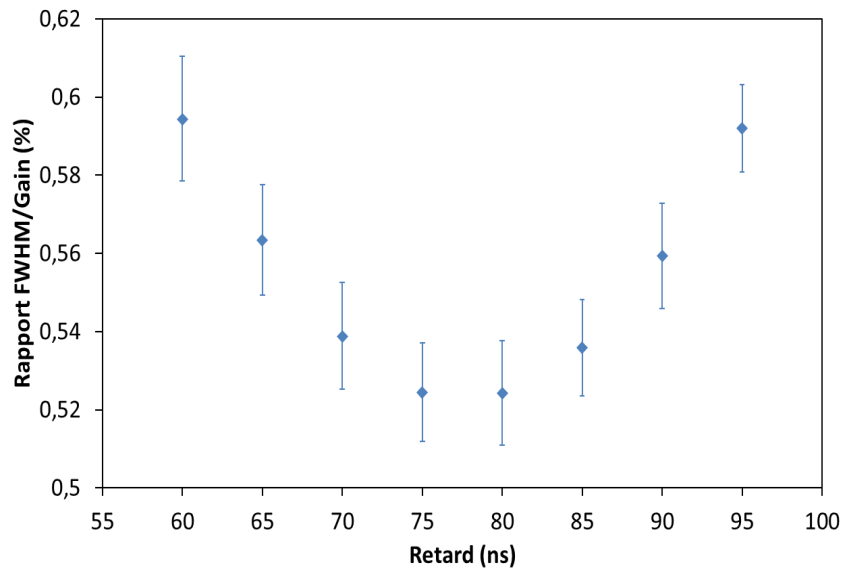


FIGURE 4.6 – Spectre de lumière et ajustement gaussien.

$$F(x) = \sum_{i=1}^{15} A(i) * \exp \frac{(x-p-(i-1)*g)^2}{2*\sigma_i^2} \quad \text{avec :} \quad \sigma_i^2 = \sigma_p^2 + (i-1) * \sigma_g^2 \quad (4.1)$$

avec  $A(i)$  l'amplitude de chacun des pics du spectre,  $p$  le canal correspondant à la position du piedestal de bruit électronique (1er pic du spectre),  $g$  l'écart entre deux pics, correspondant au gain intrinsèque des SiPMs et  $\sigma_i$  l'écart type de chacune des gaussiennes, qui dépend de l'écart type  $\sigma_p$  du piédestal correspondant au bruit électronique et de  $\sigma_g$  associé à la fluctuation due à l'inhomogénéité de gain intrinsèque entre les cellules du SiPM. La résolution des photoélectrons est définie comme le rapport de  $\sigma_{i=2}$  (correspondant à un signal de 1 photoélectron) sur  $g$ . Les résultats obtenus pour les 16 voies de l'électronique d'acquisition utilisées sont présentés sur la figure 4.7 pour un gain du pré-amplificateur de 100 fF. Le retard optimal est d'environ 80 ns et est uniforme d'une voie à l'autre. Toutefois,

FIGURE 4.7 – Ajustement du retard ( $\tau_{s-shaper}=50$  ns et gain du pré-amplificateur de 100 fF).

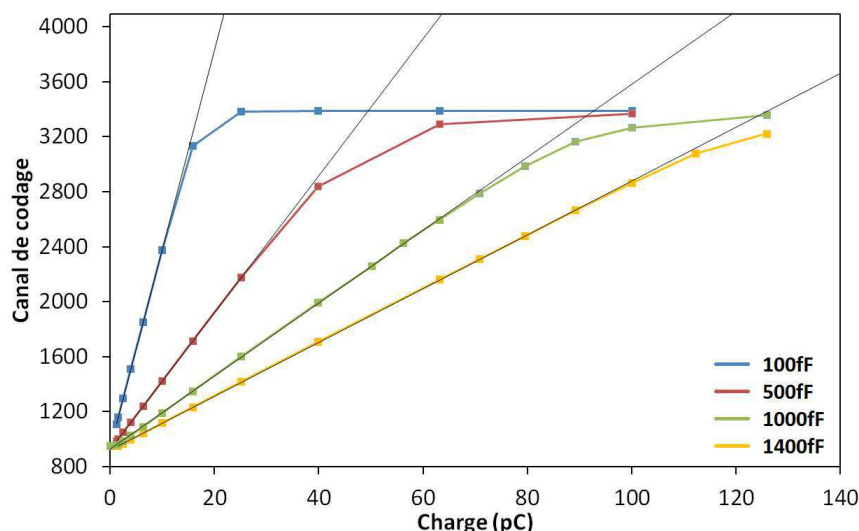


FIGURE 4.8 – Courbes de linéarité de la réponse de l'électronique en sortie du codeur obtenues sur une voie haut gain pour des capacités de contre-réaction du pré-amplificateur de 100fF, 500fF, 1pF, et 1,4pF. Des ajustements linéaires ont été réalisés sur les premiers points de chaque courbe (avant saturation).

les signaux visualisés à la sortie du shaper lent montrent une augmentation du temps de montée lorsque leur amplitude augmente. Le retard doit donc être ajusté pour chaque gain du pré-amplificateur. Nous avons mesuré que le retard optimal diminuait jusqu'à une valeur de 50 ns pour un gain de 500 fF et restait constant pour des gains plus faibles (jusqu'à 1,4 pF).

#### 4.1.2.2.3 Gain, Linéarité et dynamique

Le gain du pré-amplificateur est proportionnel au rapport entre la capacité d'entrée (de 1,5 et 15 pF pour le faible et le fort gain respectivement) et une capacité de contre-réaction réglable sur 4 bits entre 100 fF et 1,5 pF. Les gains théoriques du pré-amplificateur en fonction de la capacité de contre-réaction sont présentés dans le tableau 4.3.

La linéarité et la dynamique de la réponse de l'électronique en fonction du gain du pré-amplificateur ont été mesurées en injectant un créneau d'amplitude variable dans l'une des voies de l'électronique à travers une capacité de 600 pF afin d'obtenir une impulsion avec une constante de temps de décroissance proche de celle d'un SiPM (30 ns). La valeur

Capacité de feedback	Gain	Ratio théorique /100fF	Ratio théorique /100fF avec capa parasite de 65fF	Ratio expérimental /100fF
1,4pF	10,7	14	8,9	7,4
1pF	15	10	6,5	5,5
500fF	30	5	3,4	2,9
100fF	150	1	1	1

TABLEAU 4.3 – Gain théorique et gain expérimental du pré-amplificateur haut gain.

numérisée à la sortie du shaper lent est présentée sur la figure 4.8 en fonction de la charge injectée et du gain du pré-amplificateur. On constate que la valeur de codage minimale du signal en sortie du CAN est en moyenne de 930, ce qui correspond à la position du bruit électronique (cf. §4.1.2.2.2). Un effet de saturation de l'électronique du shaper lent est observée, quel que soit le gain du pré-amplificateur, vers le canal de codage 2800. La gamme de linéarité du codeur, définie pour une erreur inférieure à 2%, est respectivement de 160 fC à 15 pC pour une capacité de contre-réaction de 100 fF et de 1,5 pC à 100 pC pour une capacité de contre-réaction de 1,4 pF. En considérant un gain des SiPMs de  $1,26 \cdot 10^6$  pour une surtension de 1,56 V, la dynamique de l'électronique s'étend donc d'environ 0 à 480 photoélectrons en adaptant le gain du pré-amplificateur.

Les pentes calculées sur la partie linéaire de la réponse de l'électronique pour chaque valeur de capacité de contre-réaction sont théoriquement proportionnelles au gain de chaque voie. En pratique, on constate que les pentes relatives des différentes droites par rapport à la capacité de 100fF ne correspondent pas aux valeurs théoriques. Ceci est dû à la présence d'une capacité parasite estimée à 65 fF ajoutée à la capacité de contre-réaction (Tableau 4.3). En tenant compte de cette capacité, on obtient alors les bons ordres de grandeur du gain. Les écarts résiduels peuvent s'expliquer par une incertitude sur la valeur de la capacité de feedback.

#### 4.1.2.2.4 Transfert des données et temps mort associé

La numérisation, le traitement et le transfert des données depuis l'ASIC vers l'ordinateur via le CNA, le FPGA et l'USB entraînent un temps mort au cours duquel le système n'acquiert pas d'événements. Ce temps mort peut devenir critique lorsqu'il s'agit de détecter une source de faible activité (tumeur) plongée dans un environnement fortement radioactif (fixation naturelle non-spécifique du traceur). Dans ces conditions, le temps mort va fortement dégrader les capacités de détection de la sonde. Dans le mode de fonctionnement classique, les données sont transférées dès qu'un événement est détecté et traité par l'ASIC. Dans ce cas, le principal facteur de temps mort est le transfert des données via l'USB qui dure, pour les 16 voies transmises (une par SiPM de la matrice), environ  $100 \mu s$  (fig. 4.4). Le mode d'acquisition "par paquets" accumule les différents événements dans la mémoire du FPGA (8192 octets disponibles) avant de les transmettre. Pour des fréquences d'acquisition inférieures à 256 Hz (correspondant au remplissage de la mémoire en 1 seconde), le FPGA stocke les événements pendant 1 seconde avant de transmettre les données. Si la fréquence est supérieure, une valeur indiquant la durée d'acquisition des 256 événements est envoyée avec les données. Le temps mort associé à chaque paquet est alors ramené à la durée correspondant au transfert des 16 signaux analogiques multiplexés de l'ASIC vers les CAN et à leur temps de codage, soit environ  $8 \mu s$  (fig. 4.4). Le temps d'acquisition effectif par rapport au temps absolu est par contre limité par le temps de transfert de l'USB qui est incompressible.

Les deux modes de transfert de données utilisés correspondent à un modèle de temps mort non-paralysable, ce qui signifie que si un événement arrive pendant la période d'immobilisation  $\tau$  de l'électronique, cet événement est perdu mais ne prolonge pas la période d'immobilisation. La fréquence mesurée  $F_M$  peut alors être exprimée en fonction de la fréquence réelle  $F_R$  des événements et la durée du temps mort  $\tau$  par l'équation (4.2) :

$$F_M = \frac{F_R}{1 + F_R \cdot \tau} \quad (4.2)$$

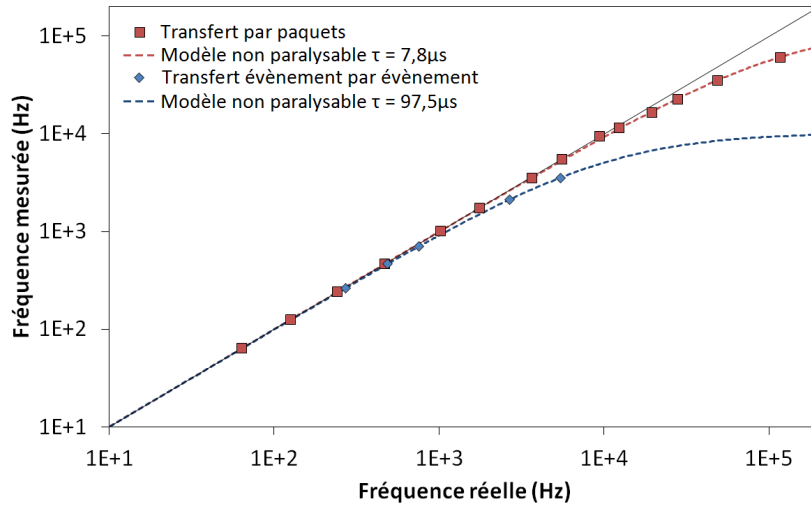


FIGURE 4.9 – Temps mort de l'électronique associé aux deux modes d'acquisition (16 voies).

La figure 4.9 présente la fréquence des événements mesurés en fonction de la fréquence réelle en injectant sur l'une des voies de l'électronique un signal aléatoire. Le modèle non-paralysable a été ajusté sur les mesures obtenues dans les deux modes d'acquisition. On trouve respectivement un temps mort de  $97,5 \mu\text{s}$  et  $7,8 \mu\text{s}$  pour les modes de transfert classique et "par paquets", ce qui est très proche du temps de transfert de l'USB et du temps de transfert et de numérisation de l'ASIC vers le FPGA. Le mode « par paquets » permet d'atteindre une erreur sur la mesure de l'activité inférieure à 1% pour des fréquences jusqu'à 1,7 kHz et à 10% pour des fréquences jusqu'à 12,6 kHz. En revanche, le temps de transfert des données étant incompressible, le temps d'acquisition réel par rapport au temps cible décroît avec la fréquence. Il est ainsi de 93% pour une fréquence de 450 Hz et de 65% pour une fréquence de 3,6kHz.

#### 4.1.2.3 Caractérisation du système de photodétection

Le système de photodétection associant la matrice de SiPMs et l'électronique d'acquisition a été caractérisé en terme d'uniformité de réponse et de dépendance de cette réponse à la température.

##### 4.1.2.3.1 Uniformité de la réponse de la matrice

L'uniformité de réponse de la matrice a été quantifiée en terme de gain, d'efficacité de détection et de bruit corrélé. Les mesures ont été réalisées à l'aide du même montage expérimental que celui utilisé pour l'optimisation du retard (cf. 4.1.2.2.2). La LED, placée à 25 cm de la matrice, éclaire de manière uniforme les 16 SiPMs et l'acquisition des impulsions lumineuses est réalisée en coïncidence avec le signal du générateur alimentant la LED. La figure 4.10 présente le gain mesuré sur une voie à  $20^\circ\text{C}$  pour une surtension variant de 0,7 à 1,9 V. On constate que la variation du gain n'est pas linéaire comme le prévoit la théorie. Cet effet est dû au fait que la carte de test EASIROC utilise entre la haute tension et la cathode de chaque SiPM une résistance de découplage équivalente à  $34,5 \text{ k}\Omega$ . Celle-ci est suffisamment importante pour générer sous l'action du courant qui circule à travers la



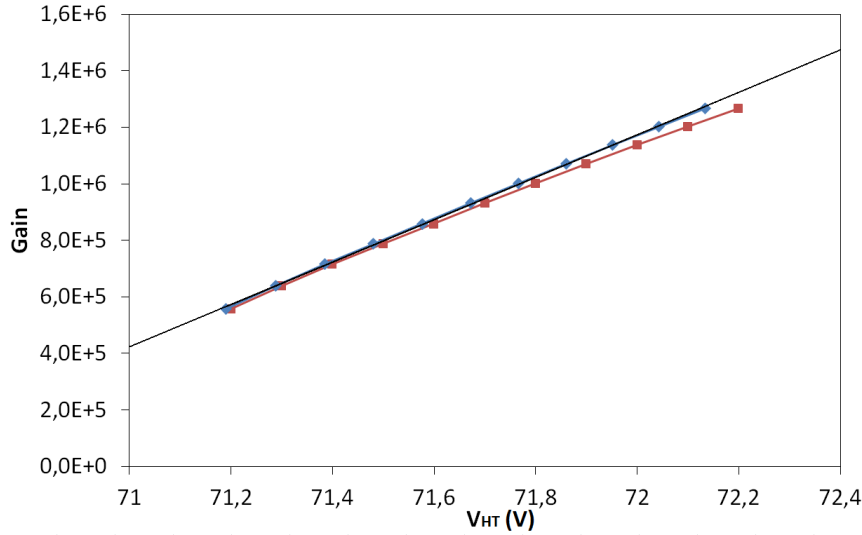


FIGURE 4.10 – Gain mesuré pour un SiPM de la matrice en fonction de la tension d'alimentation, sans correction du courant de fuite (rouge) et avec correction du courant de fuite (bleu) ( $20^{\circ}\text{C}$ ).

matrice (de  $0,3$  à  $2,7 \mu\text{A}$ ), une chute de la tension  $V_{bias}$  aux bornes des SiPMs. Le courant de fuite étant mesuré par l'alimentation, il est possible de calculer cette chute de tension équivalente et de la corriger. On retrouve alors une variation linéaire, à partir de laquelle peut être calculée la tension de seuil d'avalanche  $V_{BD}$ . La figure 4.11 présente le gain mesuré à  $20^{\circ}\text{C}$  pour les 16 voies de la matrice. La pente de chacune des droites étant directement proportionnelle à la capacité  $C_D$  des cellules, nous avons calculé une capacité moyenne de  $118 \pm 1,6 \text{ fF}$  ce qui est très proche des  $126 \pm 0,6 \text{ fF}$  mesuré sur le MPPC33-50BB (Tableau 2.4). L'augmentation du gain avec la tension fournie par l'alimentation  $V_{HT}$  est de  $740 \pm 10 \text{ mV}^{-1}$  ( $790 \pm 3,4 \text{ mV}^{-1}$  pour le MPPC33-50BB). La variation maximale relative du gain sur les 16 SiPMs mesurée pour les bas gains est de 13 % pour une même tension d'alimentation  $V_{HT}$ . Le  $V_{BD}$  des SiPMs calculé à partir de ces courbes présente un écart type de 78 mV.

Ces résultats montrent que les performances de la matrice sont intrinsèquement uniformes en raison de sa structure monolithique. Il est cependant possible d'améliorer encore l'uniformité en ajustant la tension continue délivrée par le CNA 8-bits pour compenser les

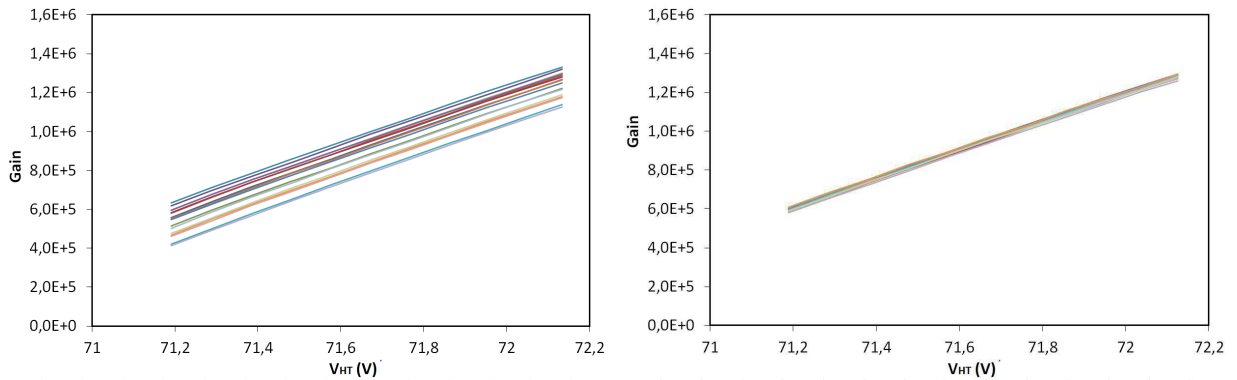


FIGURE 4.11 – Gain des 16 SiPMs de la matrice en fonction de la tension d'alimentation (corrigée du courant de fuite), sans correction de l'uniformité (gauche) et avec correction d'uniformité (droite) ( $20^{\circ}\text{C}$ ).

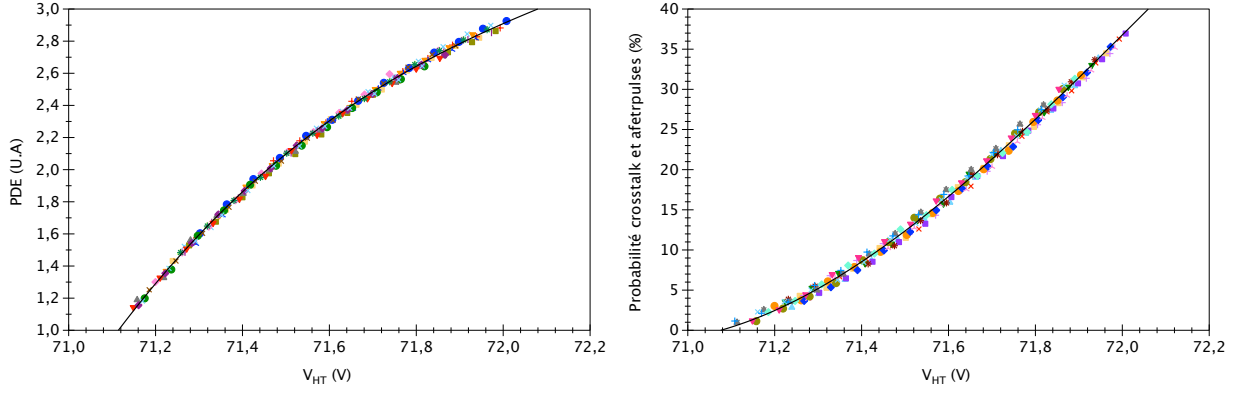


FIGURE 4.12 – Efficacité de détection relative (gauche) et somme des probabilités de diaphonie optique et d’afterpulses (droite) des 16 pixels de la matrice en fonction de la tension d’alimentation après ajustement de la surtension.

différences de  $V_{BD}$  sur chaque SiPMs et obtenir ainsi la même surtension. La figure 4.11 présente le gain en fonction de  $V_{HT}$  après ajustement du  $V_{bias}$  aux bornes de chaque SiPM. On obtient alors un écart type moyen sur le gain de moins de 1 % pour un même  $V_{HT}$ . L’ajustement individuelle du  $V_{bias}$  a également un impact sur l’uniformité de l’efficacité de détection et du bruit corrélé, comme nous l’avons mis en évidence au chapitre 2. A partir du protocole expérimental décrit au paragraphe 4.1.2.2.3 et 4.1.2.3.1, la figure 4.12 montre la variation de l’efficacité de détection relative (nombre de photoélectrons primaires créés) et de la somme des probabilités de diaphonie optique et d’afterpulses sur les 16 SiPMs après ajustement de la surtension. La valeur absolue de l’efficacité de détection n’a pas pu être déterminée en l’absence d’une calibration précise du flux de photons incidents pour cette mesure. On observe sur la figure 4.12 que l’ajustement individuel de la surtension grâce au CNA 8-bits permet d’obtenir une très bonne uniformité de réponse des caractéristiques globales de la matrice.

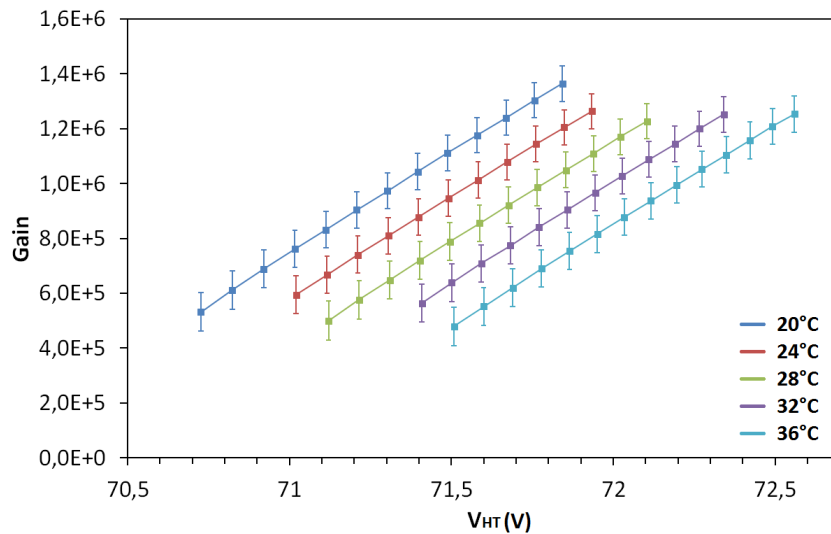


FIGURE 4.13 – Gain moyen sur les 16 SiPMs en fonction de la tension d’alimentation pour 5 températures : 20, 24, 28, 32 et 36°C. Les barres d’erreur représentent l’écart type inter-SiPMs.

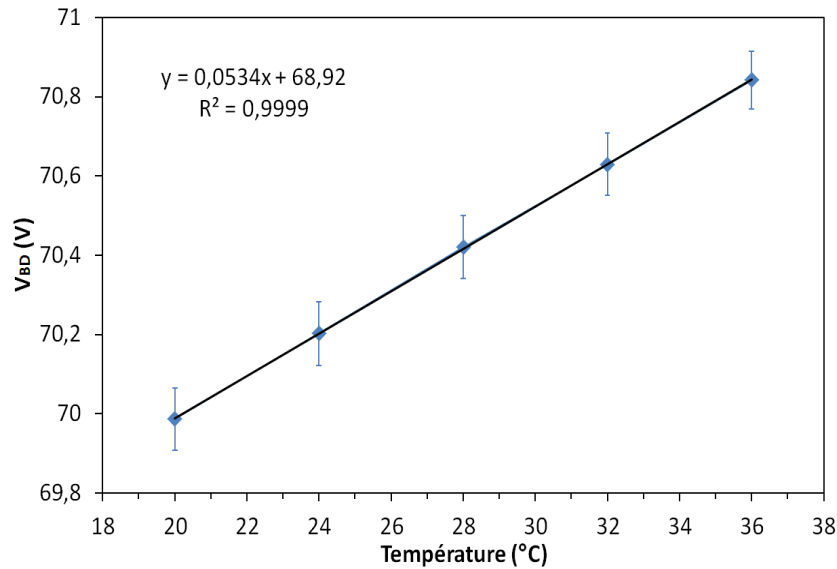


FIGURE 4.14 – Variations de la tension de seuil d'avalanche  $V_{BD}$  en fonction de la température. Les barres d'erreur représentent l'écart type inter-SiPMs.

#### 4.1.2.3.2 Dépendance de la réponse en température

Les mesures de gain en fonction de la tension ont été réalisées pour 5 températures allant de 20 à 36 °C avec un pas de 4 °C. La figure 4.13 montre l'évolution du gain moyen en fonction de  $V_{bias,corr}$  pour les 5 températures. Comme prévu le gain décroît avec la température de  $3,8 \cdot 10^4 / ^\circ\text{C}$ . Cette diminution du gain est due à une augmentation du  $V_{BD}$  moyen de 53 mV/°C (fig. 4.14). Ces variations sont cependant compensables avec une précision de 0,2°C, comme prévu par la théorie, en asservissant le CNA 8-bits à la température mesurée (cf. 4.1.3.2).

### 4.1.3 Le système de traitement des données

Le pilotage de l'ASIC du FPGA ainsi que l'acquisition des données et leur sauvegarde sont réalisés grâce à un logiciel conçu sous Labview sur la base du programme d'acquisition fourni par le pôle Omega. Ce logiciel d'acquisition intègre également un dispositif de correction en temps réel de la dépendance en température de la réponse de la matrice de SiPMs. Le traitement des données et la reconstruction des images et des spectres sont ensuite réalisés hors ligne sous Matlab.

#### 4.1.3.1 Fonctionnalité du logiciel d'acquisition

Les paramètres de contrôle de l'électronique sont transmis à l'ASIC en réglant les données d'un buffer interne appelé slow-control. Celui-ci permet de régler tous les paramètres décrits précédemment (constante de temps d'intégration, gain du préamplificateur, niveau de seuil de déclenchement du CNA 10 bits, ajustement de la surtension par le CNA 8-bits, etc...), mais aussi de désactiver certaines voies ou certains circuits de l'ASIC dans le but d'économiser l'énergie consommée. Ce slow-control est transmis à l'ASIC via le FPGA. Le logiciel Labview permet l'enregistrement et le chargement des différentes configurations à

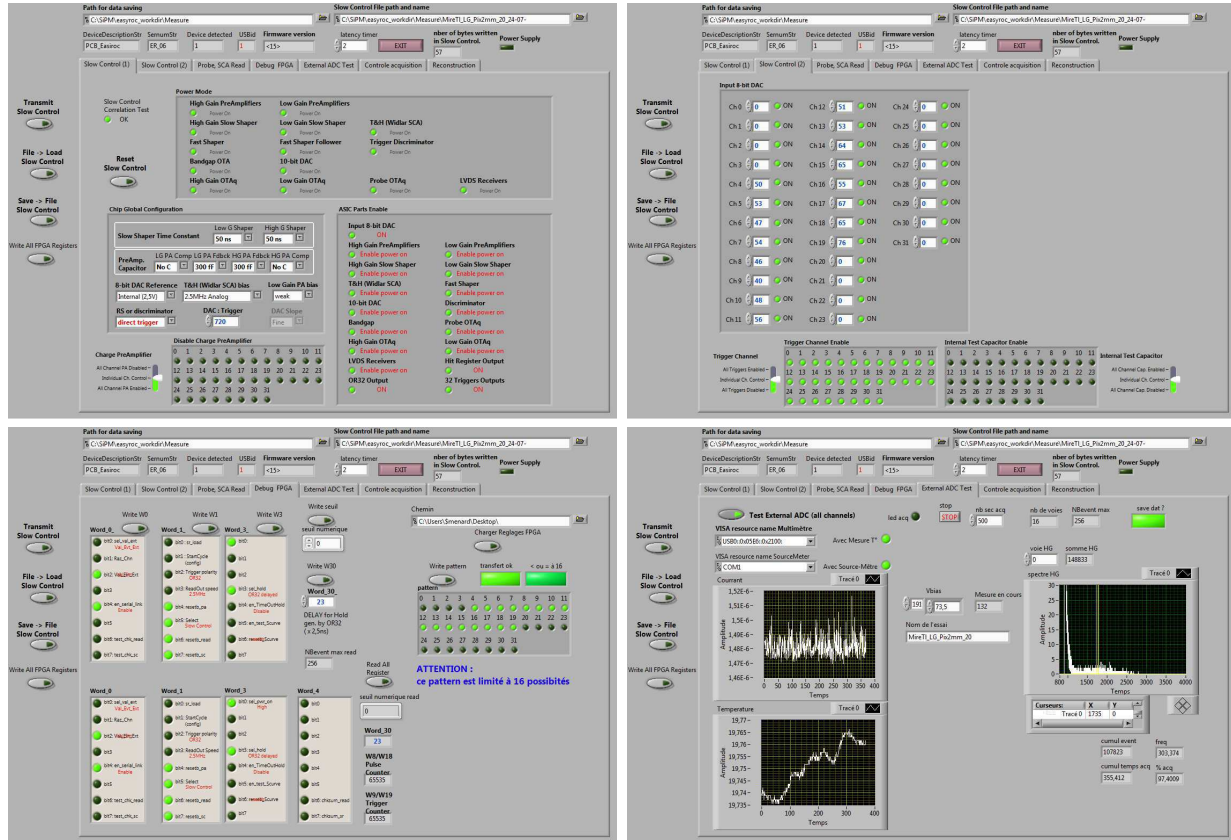


FIGURE 4.15 – Le logiciel d’acquisition associé à la carte EASIROC : pages de réglage du slow control (haut gauche), des  $V_{inCNA}$  (haut droite) et du FPGA (bas gauche) et page de gestion de l’acquisition (bas droite).

partir de fichiers spécifiques (fig. 4.15). Les paramètres de réglage du FPGA sont également gérés depuis le logiciel d’acquisition qui permet de choisir le mode d’acquisition (validation interne ou externe par le Val-event), la durée du retard pour le codage du maximum des signaux à la sortie des shapers lents ou encore de sélectionner les numéros de voies transmises via l’USB à l’ordinateur. Le logiciel a également été adapté pour récupérer les données transmises par la carte (numéro des voies associé à leur charge en bin et durée de chaque paquet), les mettre en forme et les enregistrer en mode liste, évènement par évènement. Le logiciel affiche également quelques informations concernant l’acquisition, comme le taux de comptage et l’histogramme de la charge mesurée pour chaque voie. Enfin, il a aussi été conçu pour piloter l’alimentation des SiPMs (Keithley 2611A) et enregistrer l’évolution temporelle du courant traversant la matrice et celle de la température fournie par une sonde pt-100 placée au plus proche du capteur et lue par un multimètre Keithley 2100 (fig. 4.15).

#### 4.1.3.2 Dispositif de correction de la dépendance en température

Afin de corriger l’effet de la température, un algorithme a été mis au point pour ajuster automatiquement la tension continue  $V_{inCNA}$  délivrée par le CNA 8-bits sur l’anode de chaque SiPM de la matrice. Les données de calibration présentées au paragraphe 4.1.2.3.2 sont interpolées afin de déterminer pour chaque voie de la matrice la variation de la tension de seuil d’avalanche  $V_{BD}$  en fonction de la température. La surtension d’utilisation de la

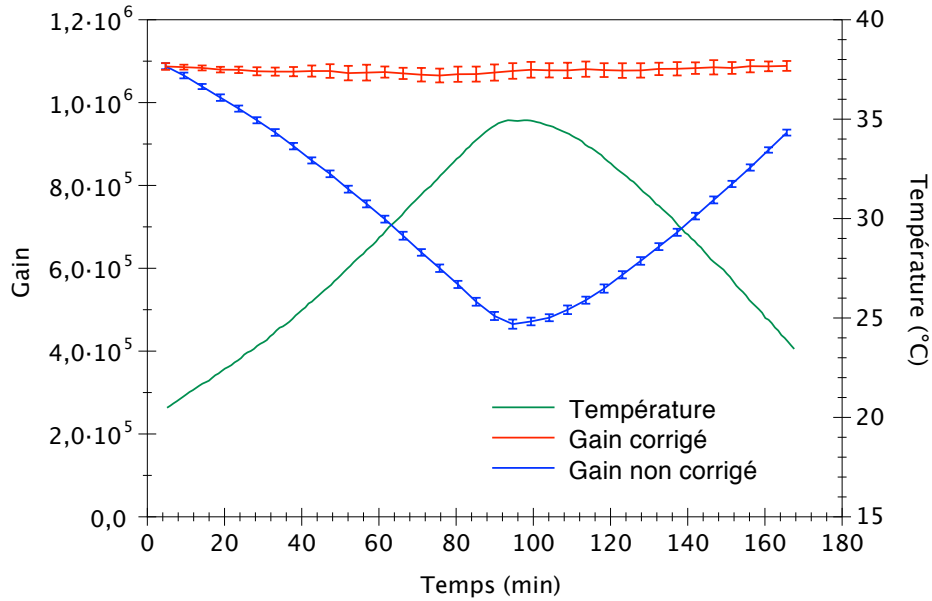


FIGURE 4.16 – Évolution du gain moyen sur la matrice au cours du cycle de température avec ou sans correction de la dépendance en température. Les barres d'erreur représentent l'écart type inter-SiPMs.

matrice  $\Delta V$  est tout d'abord définie. Le logiciel calcule ensuite à partir de la tension  $V_{HT}$  délivrée par l'alimentation et des valeurs de  $V_{BD}$  à la température d'utilisation, la tension continue à appliquer sur chaque SiPM via le CNA 8-bits, telle que  $V_{inCNA} = V_{HT} - V_{bias}(T) = V_{HT} - \Delta V + V_{BD}(T)$ . Lors de l'acquisition, le programme enregistre la température toutes les secondes et réalise une moyenne glissante sur 10 secondes pour lisser les fluctuations. Lorsque cette valeur sort de la fenêtre de  $\pm 0,25$  % de la température mesurée lors de la dernière mise à jour du  $V_{inCNA}$ , on détermine le nouveau  $V_{inCNA}$  et on modifie le slow-control avant de l'envoyer à l'ASIC via le FPGA.

Pour valider le fonctionnement de cet algorithme, nous avons réalisé une mesure au cours de laquelle la température de l'enceinte thermostatée décrivait un cycle de température variant entre 20 et 35 °C. La matrice est éclairée par la LED de la même manière que pour les mesures d'uniformité (cf. §4.1.2.3.1) et plusieurs acquisitions successives de 5 min sont réalisées avec l'algorithme de correction du  $V_{inCNA}$  actif ou inactif. Le gain et l'énergie moyenne de la réponse en lumière sont calculés pour chaque acquisition. La figure 4.16 montre l'évolution du gain moyen sur les SiPMs de la matrice au cours du cycle de température. On observe que l'algorithme permet une correction efficace de la variation du gain. On obtient ainsi une variation maximale d'environ 1 % sur le gain avec correction de la température contre une chute d'environ 60 % sans correction. Des variations identiques sont observées pour l'énergie moyenne, ce qui démontre, comme prévu, que cet ajustement de la surtension en fonction de la température corrige également la variation de l'efficacité de détection et du bruit corrélé. L'influence de cette correction sur la réponse spatiale de l'imageur sera étudiée au paragraphe 4.1.4.1.3.

### 4.1.3.3 Reconstruction des informations spatiales et spectrales

A partir des valeurs de charge mesurées pour chaque évènement sur chacune des 16 voies de la matrice de SiPMs, un traitement est réalisé sous Matlab afin de reconstruire la position d'interaction des positons ou des photons  $\gamma$  détectés, ainsi que leur distribution spectrale. Le programme soustrait tout d'abord au signal mesuré sur chacune des voies la valeur moyenne du piédestal de bruit électronique. Le spectre du signal est obtenu en sommant la contribution de la charge collectée sur les 16 SiPMs pour chaque évènement. Un filtrage du bruit sur l'image peut être appliqué en sélectionnant les évènements selon leur énergie. Pour éliminer la contribution du bruit d'obscurité, on applique généralement un seuil numérique de l'ordre de 15 photoélectrons. On utilise ensuite un algorithme qui détermine la position d'interaction à partir de la distribution de la charge détectée, qui est proportionnelle à la distribution de la lumière de scintillation.

Plusieurs algorithmes de positionnement sont exploitables. Le plus simple, proposé par Anger en 1958, consiste à calculer le centre de gravité, ou barycentre, de la distribution de la charge détectée [Anger, 1958]. La position d'interaction (X,Y) de l'évènement est donnée par la relation :

$$(X, Y) = \frac{\sum_i \sum_j (i, j) P_{ij}}{\sum_i \sum_j P_{ij}} \quad (4.3)$$

où  $P_{ij}$  est la charge collectée par le SiPM à la position (i, j). La méthode de barycentrage standard requiert peu de calculs et permet donc de traiter en temps réel un nombre élevé d'évènements. Sa principale limite pour le calcul de l'interaction dans un cristal continu réside dans le fait que tous les SiPMs ont toujours le même poids dans le calcul de la position d'interaction, indépendamment de la position de l'évènement. Le poids est en fait linéaire, car uniquement lié à la position du SiPM. Or, lorsque un évènement interagit à proximité des bords latéraux d'un scintillateur continu, les queues de la distribution de la lumière sont tronquées et/ou déformées ce qui entraîne une distorsion de l'image, d'autant plus forte que l'on est proche des bords. Une première amélioration pour diminuer l'influence des queues de la distribution consiste à appliquer un seuil sur le contenu des SiPMs avant de calculer le barycentre de la charge. D'autres méthodes ont été décrites dans la littérature pour accentuer le poids des pixels correspondant au centre de la distribution de lumière. Ainsi, Pani et al. ont proposé d'appliquer un poids non-linéaire  $w_{ij}$  aux pixels lors du calcul du barycentre égal à une fonction du contenu même du pixel [Pani et al., 2011]. On parle d'auto-pondération du signal :

$$(X, Y) = \frac{\sum_i \sum_j (i, j) P_{ij} w_{ij}}{\sum_i \sum_j P_{ij} w_{ij}} \quad \text{avec} \quad w_{ij} = P_{ij}^{\epsilon-1} \quad (4.4)$$

Dans le cas où  $\epsilon=2$ , cette méthode, relativement simple à mettre en œuvre, revient donc à calculer le barycentre du carré de la distribution de la lumière [Pani et al., 2009]. Elle a été appliquée avec succès pour améliorer la linéarité de la réponse spatiale de  $\gamma$ -caméras élaborées autour de MA-PMT et de scintillateur continu [Pani et al., 2009; Netter et al., 2009]. Pani et al. ont montré que la puissance  $\epsilon$  devait être ajustée à l'étalement de la distribution de la lumière de scintillation [Pani et al., 2011].

En plus des méthodes de barycentrage, une seconde famille d'algorithmes a fait l'objet de recherches. Elle consiste à ajuster une fonction de référence décrivant la distribution de la lumière de scintillation sur la distribution de la charge mesurée. L'ajustement est réalisé à l'aide d'un algorithme itératif basé sur une méthode des moindres carrés non-linéaire. De nombreuses fonctions de référence ont été définies à partir d'hypothèses empiriques (Gaussienne, Cauchy, Scrimger-Baker) [Fabbri et al., 2011; Ling et al., 2008] ou calculées de manière théorique [Li, Wedrowski, Bruyndonckx and Vandersteen, 2010]. Pour notre étude, nous avons choisi d'évaluer les performances de la méthode de positionnement par ajustement basée sur des fonctions de référence Gaussienne (4.5) et de Scrimger-Baker (4.6), généralement utilisées dans la littérature pour décrire la distribution théorique de la lumière de scintillation frappant un photodétecteur [Scrimger and Baker, 1967]. La distribution gaussienne suit alors l'équation :

$$f(x, y) = I_0 \exp \left[ -\frac{(x-x_0)^2}{2\sigma_x^2} - \frac{(y-y_0)^2}{2\sigma_y^2} \right] \quad (4.5)$$

où  $I_0$  est l'amplitude de la distribution lumineuse,  $x_0$  et  $y_0$  les coordonnées de son centre et  $\sigma_x$  et  $\sigma_y$ , les écarts type de la distribution suivant les axes x et y respectivement. La distribution de Scrimger-Baker est définie quant à elle par l'équation :

$$f(x, y) = \frac{I_0}{(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 + h^2} \quad (4.6)$$

où  $h$  est la distance entre le point d'émission de la lumière de scintillation et le photodétecteur et  $x_0$  et  $y_0$ , les coordonnées du centre de la distribution.

Enfin, d'autres algorithmes de positionnement plus sophistiqués s'appuient sur des méthodes statistiques de maximum de vraisemblance [Barrett et al., 2009] ou de réseaux de neurones [Marone et al., 2009]. Ces méthodes présentent l'avantage d'inclure les propriétés statistiques du signal dans l'estimation de la position d'interaction, mais requièrent une calibration préliminaire du détecteur afin d'obtenir un jeu de données expérimentales de référence. Cette étape est lourde à mettre en place et doit être réalisée pour chaque nouveau détecteur. D'autre part, la méthode de maximum de vraisemblance est extrêmement consommatrice en temps de calcul et donc peu adaptée à une reconstruction de l'image en temps réel avec un système d'acquisition standard. Pour ces raisons, ces méthodes n'ont pas été évaluées dans notre étude.

#### 4.1.4 Optimisation des performances intrinsèques de l'imageur per-opérateur

L'objectif de cette partie est de caractériser et d'optimiser les performances intrinsèques des deux configurations de l'imageur per-opérateur en termes de réponse spatiale et de bruit. Nous avons vu au chapitre 3 que les performances spatiales intrinsèques (résolution et distorsion) de l'imageur dépendent du nombre de photons de scintillation créés, de la dispersion spatiale de cette lumière sur la matrice de SiPMs, liée à l'épaisseur du guide de lumière et à la géométrie et au revêtement optique du scintillateur, et enfin de la méthode de calcul de la position d'interaction des événements détectés. Ces performances spatiales vont donc indirectement dépendre des paramètres de contrôle des SiPMs (tension d'alimentation et



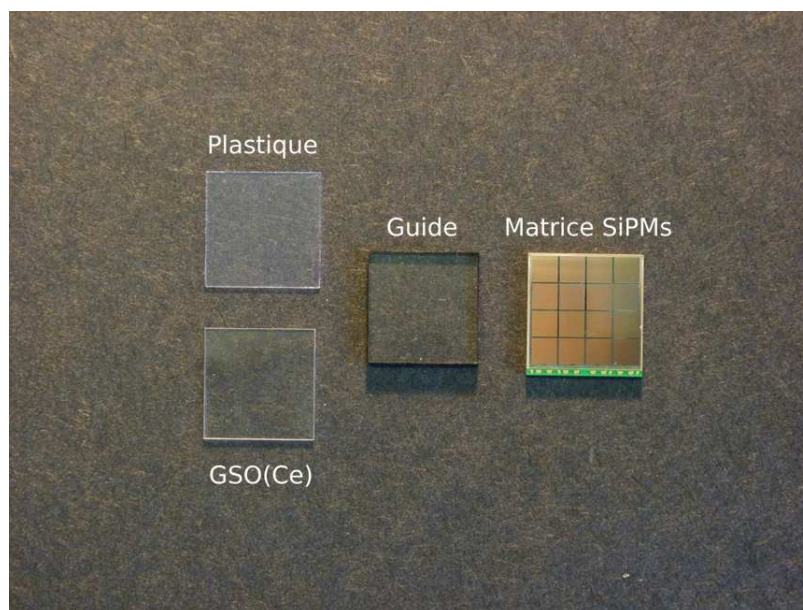


FIGURE 4.17 – Composants du prototype de l'imageur positon basé sur l'empilement de 2 modules de détection.

température), qui influencent leurs caractéristiques de détection (gain, efficacité de détection et bruits thermique et corrélé) et donc la distribution de la charge mesurée pour chaque impulsion lumineuse. La géométrie du scintillateur et l'épaisseur du guide de lumière ont été optimisée au chapitre 3 à l'aide de simulations Monte Carlo. Dans cette partie, nous nous focaliserons donc sur l'influence du choix du revêtement optique, des paramètres de contrôle de la matrice et de l'algorithme de reconstruction de l'image.

#### 4.1.4.1 La première configuration de l'imageur positon

Les performances spatiales de la configuration de l'imageur positon basée sur l'empilement de deux modules ont été évaluées sur une moitié de détecteur. Ce sous-ensemble est constitué d'un scintillateur continu de 0,5 mm d'épaisseur couplé, via un guide de lumière en PMMA de 1 mm, à la matrice de SiPMs (fig. 4.17). Cette étude d'optimisation a été menée en utilisant le scintillateur "signal" en plastique. Les performances spatiales intrinsèques du second sous-ensemble de l'imageur basé sur l'utilisation d'un scintillateur GSO seront uniquement données en conclusion pour les paramètres de fonctionnement optimaux. Les mesures ont été réalisées à l'aide d'une source scellée de  $^{204}\text{Tl}$  qui éclaire de manière uniforme le détecteur à travers un collimateur en cuivre d'1 mm d'épaisseur possédant des trous de 0,5 mm de diamètre espacés de 1,6 mm. Cette mire est identique à celle utilisée pour la validation expérimentale des simulations Monte-Carlo au chapitre 3 (cf. §3.2.2.2). L'estimation des performances spatiales suit également un protocole d'analyse identique à celui décrit pour les simulations pour déterminer la résolution spatiale (déconvoluée de la taille des trous de la mire) et la distorsion (facteur de resserrement et biais non-linéaire à la périphérie) (cf. §3.2.2.1.3). L'ensemble du montage expérimental est placé dans une enceinte thermostatée. La correction d'uniformité de la réponse de la matrice de SiPMs présentée au paragraphe 4.1.2.3.1 est mise en œuvre.



	Revêtement spéculaire	Revêtement diffusant
Résolution centre(mm)	0,47±0,05	0,53±0,1
Résolution périphérie(mm)	1,15±0,5	1,09±0,45
Facteur de resserrement	0,91±0,02	0,92±0,03
Biais non linéaire moyen centre (mm)	0,03±0,02	0,03±0,02
Biais non linéaire moyen périphérie (mm)	0,23±0,23	0,24±0,23

TABLEAU 4.4 – Comparaison des performances spatiales mesurées avec un revêtement optique spéculaire ou diffusant lambertien ( $\Delta V=1,16$  V et  $T=20$  °C).

#### 4.1.4.1.1 Influence de la nature du revêtement optique

La nature du revêtement optique sur la face supérieure du scintillateur impacte fortement, en association avec le guide de lumière, la quantité et la distribution des photons de scintillation collectés sur la matrice. Deux revêtements optiques ont été évalués : un revêtement spéculaire et un revêtement diffusant Lambertien (cf. §4.1.1.2). L'algorithme de reconstruction utilisé est la méthode de barycentrage classique. Le tableau 4.4 montre que la peinture diffusante lambertienne et le revêtement spéculaire donnent des résultats très proches à la fois en terme de résolution, de distorsion et de quantité moyenne de lumière récoltée (environ 218 photoélectrons pour le revêtement diffusant et 175 photoélectrons pour le revêtement spéculaire). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que l'influence du revêtement est d'autant plus significatif sur la distribution de la lumière que l'épaisseur de l'ensemble scintillateur/guide de lumière est important. Dans notre configuration, cette épaisseur est limitée à 1,5 mm. Pour la suite de notre étude, nous avons choisi d'utiliser le revêtement spéculaire, car il est beaucoup plus simple à mettre en œuvre que le revêtement diffusant, dont le dépôt doit être réalisé en plusieurs couches d'épaisseur parfaitement contrôlée (cf. §4.1.1.2).

#### 4.1.4.1.2 Optimisation de la tension d'alimentation

Une série de mesures a été réalisée à 20 °C en faisant varier la surtension d'alimentation du SiPM entre 0,76 et 1,86 V. Les variations de la résolution spatiale (largeur à mi-hauteur FWHM) et de la distorsion (facteur de resserrement et biais non-linéaire) sont présentées sur les figures 4.18 et 4.19. L'algorithme de reconstruction est la méthode de barycentrage classique.

On observe que la résolution spatiale s'améliore quand la surtension augmente (en moyenne de 0,93 mm à 0,73 mm entre 0,76 et 1,86 V) (fig. 4.20). L'élévation de la surtension s'accompagne en effet d'une augmentation du PDE et des probabilités de diaphonie optique et d'afterpulses qui amplifient le nombre de photoélectrons générés et diminue donc l'erreur statistique lors du calcul de barycentrage. La résolution spatiale théorique peut être décrite par l'expression :

$$FWHM \propto \frac{\sigma_{pe}}{L\sqrt{N_{pe}}} \propto \frac{\sigma_{pe}}{L\sqrt{PDE(1+\alpha)}} \quad (4.7)$$

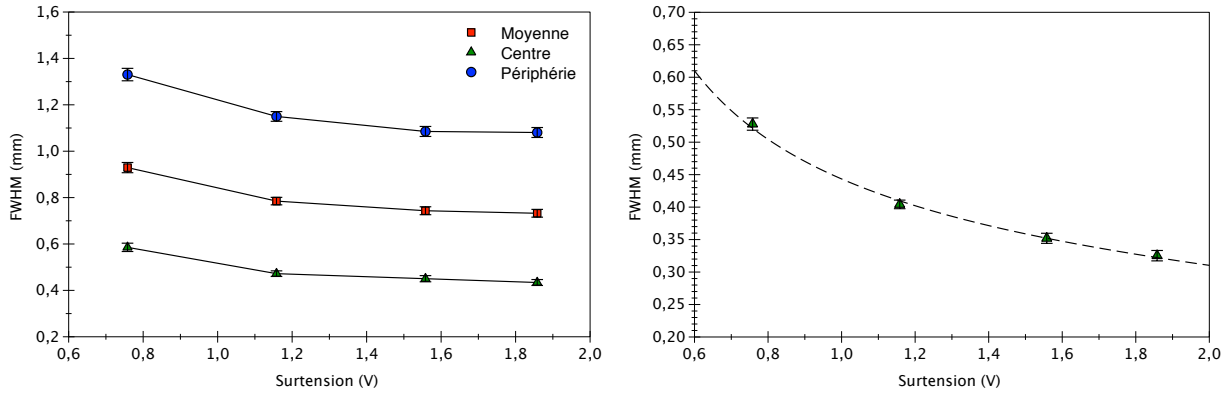


FIGURE 4.18 – Résolution spatiale (FWHM) en fonction de la surtension pour la zone centrale, la zone périphérique et la surface totale du détecteur ( $T=20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) (gauche). La courbe pointillée correspond à l'ajustement du modèle théorique de la résolution spatiale sur les données expérimentales obtenues dans la zone centrale (la résolution n'est pas corrigée du biais local). Les barres d'erreur représentent l'uniformité de la résolution dans chaque région(droite).

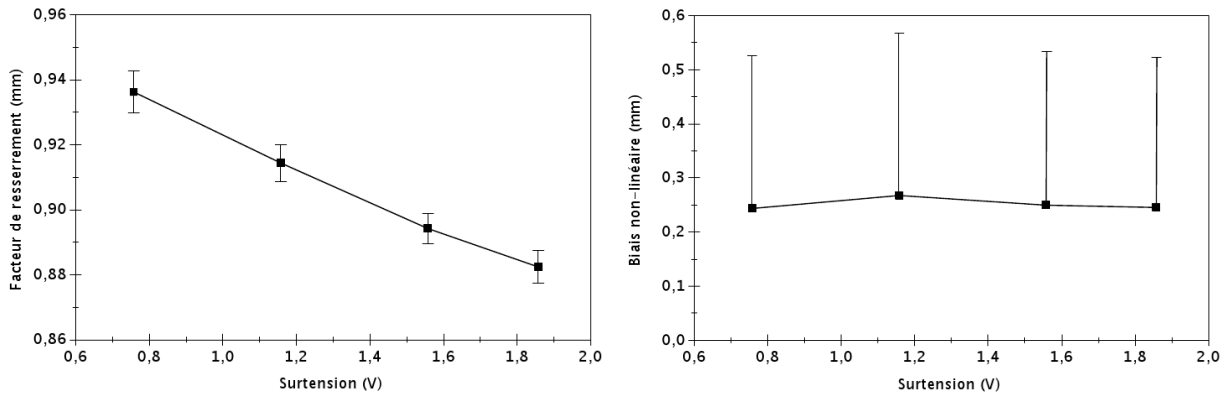


FIGURE 4.19 – Facteur de resserrement (gauche) et biais non linéaire à la périphérie du détecteur (droite) en fonction de la surtension. Les barres d'erreur représentent l'erreur statistique liée au calcul du facteur de resserrement et l'uniformité du biais non-linéaire dans chaque région.

où  $\sigma_{pe}$  caractérise la distribution de la charge (en photoélectrons) détectée sur la matrice, qui est proportionnelle à la distribution de la lumière de scintillation discrétisée sur les différents SiPMs.  $N_{pe}$  est l'intégrale de la charge collectée. PDE est l'efficacité de détection des SiPMs de la matrice et  $\alpha$  la somme de leurs probabilités de crosstalk et d'afterpulses. Le terme  $(1+\alpha)$  représente en fait la variance relative du gain du SiPM lié au bruit corrélé. Le facteur L correspond au facteur de correction de la résolution spatiale associé à la valeur du biais local (cf §3.2.2.1.3). Sur la figure 4.19, ce modèle théorique est ajusté aux valeurs expérimentales de la résolution dans la région centrale du détecteur en utilisant les valeurs de PDE et de la probabilité de diaphonie optique et d'afterpulses  $\alpha$  de la matrice mesurées en fonction de la surtension (fig. 4.12). On constate une très bonne corrélation des valeurs obtenues avec le modèle ce qui valide l'influence de la surtension et des caractéristiques intrinsèques des SiPMs sur la résolution spatiale.

La distorsion est également influencée par la variation de la surtension (fig. 4.19). On observe une diminution significative du facteur de resserrement (augmentation du resserrement) avec la tension d'environ 6 % entre 0,76 et 1,86 V. Le biais non-linéaire dans les zones

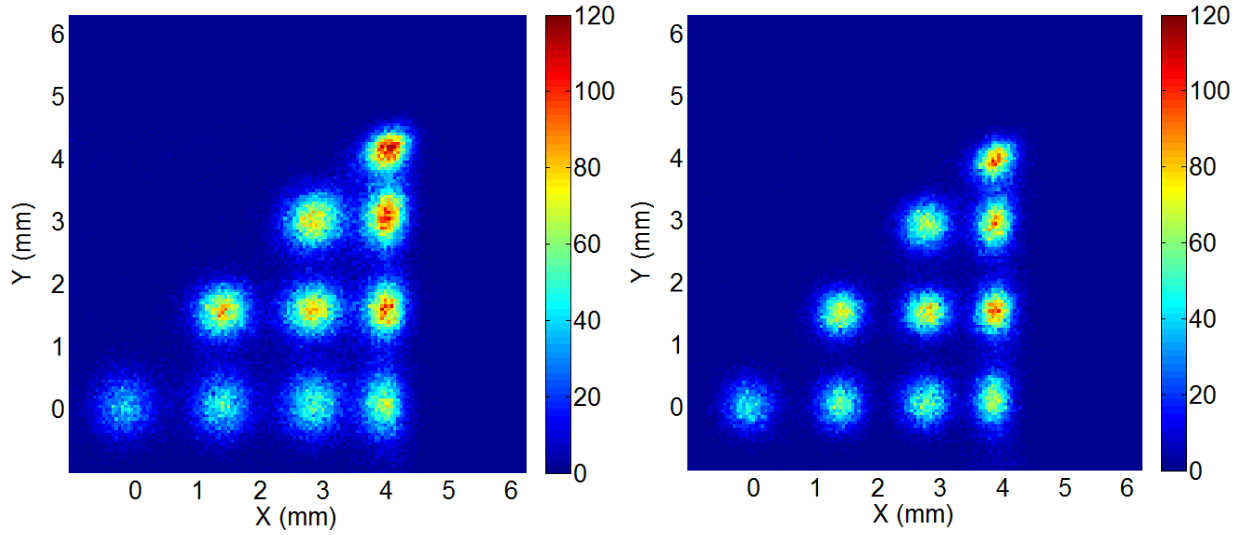


FIGURE 4.20 – Images obtenues à 20°C pour des surtensions de 0,76 V (gauche) et 1,86 V (droite).

centrale et périphérique est par contre inchangé. La variation du facteur de resserrement peut s'expliquer par l'augmentation du PDE qui renforce le poids des queues de la distribution de la lumière et entraîne donc un resserrement plus important de l'image à cause de la troncation de cette distribution par les bords absorbants du scintillateur et du guide de lumière. Cet effet d'augmentation du resserrement avec la surtension peut être corrigé en appliquant un seuil sur le contenu en charge des SiPMs avant le calcul du barycentre (cf. §4.1.3.3).

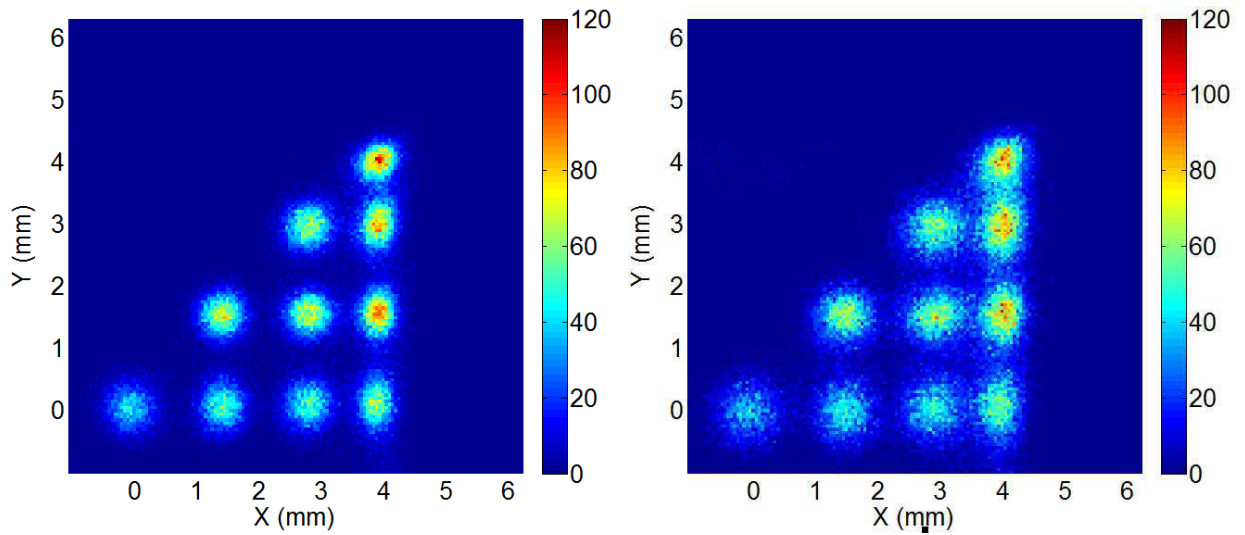


FIGURE 4.21 – Image obtenues à 20 °C et une surtension de 1,56 V (gauche) et image obtenue à 36 °C sans modifier la tension  $V_{bias}$  aux bornes des SiPMs de la matrice (droite). La surtension équivalente due à l'augmentation du  $V_{BD}$  avec la température est alors de 0,7 V.

## 4.1.4.1.3 Influence de la température

La température modifie la tension de seuil d'avalanche  $V_{BD}$  des SiPMs et est donc susceptible, en l'absence d'un ajustement de la tension d'alimentation, de dégrader la qualité des images. La résolution spatiale et la distorsion de l'imageur ont été mesurées pour une température variant de 20 °C à 36 °C avec et sans compensation de la surtension par l'ajustement du  $V_{bias}$  via le CNA 8-bits (cf. §4.1.3.2). La figure 4.21 illustre l'influence de la température sur les performances spatiales de l'imageur. Cette influence est quantifiée sur la figure 4.22 qui représente la variation de la résolution spatiale entre 20 °C et 36 °C pour une surtension initiale de 1,56 V. On observe que la résolution se dégrade très sensiblement avec la température. L'augmentation du  $V_{BD}$  diminue en effet la surtension aux bornes des SiPMs et donc le PDE et les probabilités de diaphonie optique et d'afterpulses  $\alpha$ . Pour confirmer cette dépendance, le modèle théorique de la résolution définie par la formule (4.7) a été ajusté aux

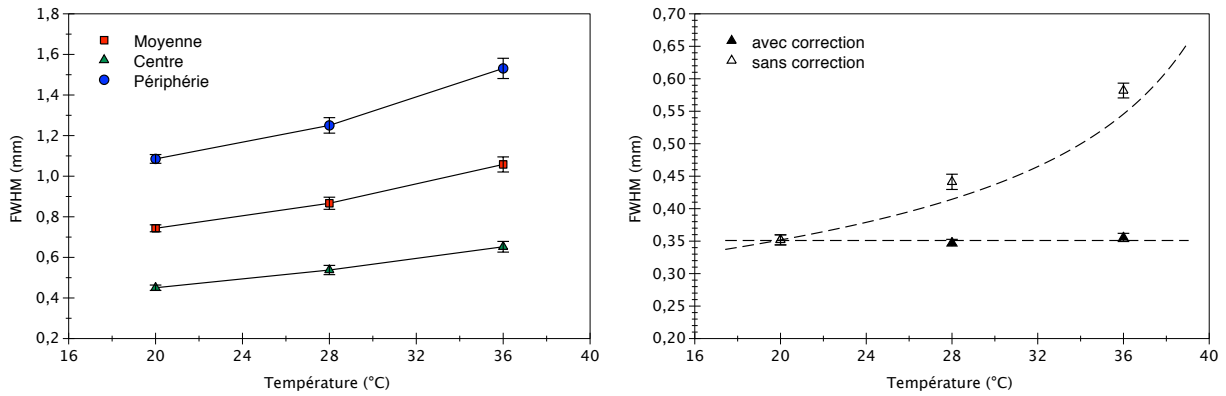


FIGURE 4.22 – Résolution spatiale (FWHM) en fonction de la température pour la zone centrale, la zone périphérique et la surface totale du détecteur (surtension initiale à 20 °C de 1,56 V) (gauche). Résolution spatiale dans la région centrale de l'imageur en fonction de la température avec ou sans ajustement de la surtension (la résolution n'est pas corrigée du biais local) (droite). La courbe pointillée correspond à l'ajustement du modèle théorique de la résolution spatiale sur les données expérimentales. Les barres d'erreur représentent l'uniformité de la résolution dans chaque région.

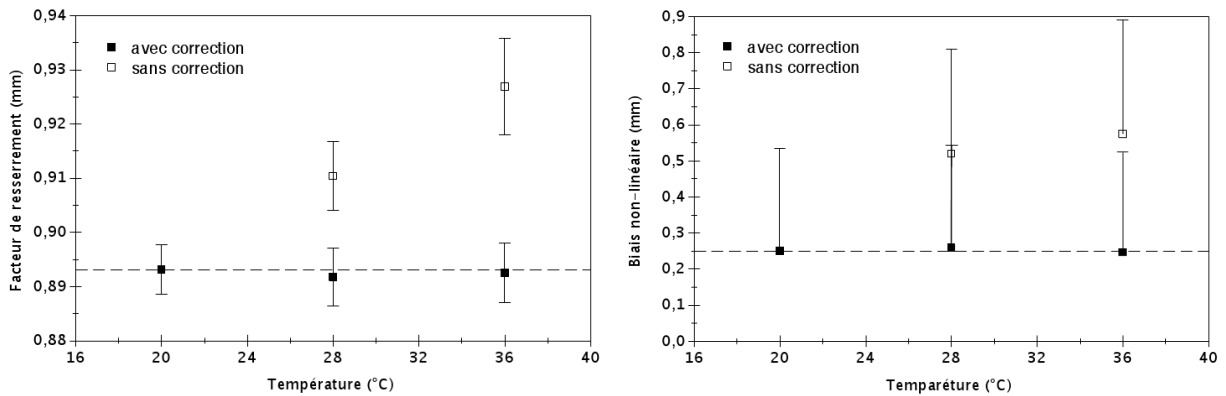


FIGURE 4.23 – Facteur de resserrement (gauche) et biais non-linéaire à la périphérie du détecteur (droite) en fonction de la température avec ou sans ajustement de la surtension (surtension initiale à 20 °C de 1,56V). Les barres d'erreur représentent l'erreur statistique liée au calcul du facteur de resserrement et l'uniformité du biais non-linéaire dans chaque région.

données expérimentales. Comme PDE et  $\alpha$  ne dépendent pas de la température à surtension constante, l'évolution des valeurs de ces paramètres à 20 °C et 36 °C ont été extrapolés des valeurs à 20 °C en utilisant l'expression de l'évolution linéaire de  $V_{BD}$  avec la température (fig. 4.14). On observe que l'ajustement suit l'évolution expérimentale, mais sous-estime la dégradation de la résolution. La différence peut s'expliquer par l'augmentation du bruit d'obscurité avec la température qui ne peut pas être compensée par l'ajustement de la tension d'alimentation et qui n'est pas pris en compte dans le modèle. Ce bruit d'obscurité, qui peut être intégré en coïncidence avec les événements de scintillation, entraîne une fluctuation supplémentaire sur la charge collectée qui dégrade la résolution. L'ajustement de la surtension en fonction de la température permet à l'inverse de maintenir la résolution parfaitement constante (fig. 4.22). L'effet de l'augmentation du bruit d'obscurité avec la température, mis en évidence sur les valeurs de résolution sans correction, n'est ici pas visible. La raison est que l'influence du bruit d'obscurité sur la fluctuation de la charge collectée est significative lorsque cette charge est faible, ce qui devient le cas lorsque la température augmente et que la surtension n'est pas ajustée. Lorsque la correction de la dépendance en température est mise en œuvre, la charge totale collectée reste constante et l'augmentation du bruit d'obscurité a peu d'influence sur sa fluctuation.

Le facteur de resserrement et le biais non linéaire sont représentés sur la figure 4.23. On constate dans un premier temps que lorsque la correction de la surtension en fonction de la température est en place, le facteur de resserrement et le biais non-linéaire sont constants. En l'absence de correction, la surtension diminuant avec la température, on retrouve le même effet que précédemment : le poids des queues de la distribution de lumière dans le calcul de barycentre diminue avec la baisse du PDE, ce qui diminue le resserrement de l'image. Le biais non-linéaire à la périphérie, qui ne dépend pas de la surtension, augmente également ici avec la température en l'absence de correction, ce qui semble indiquer une influence du bruit d'obscurité sur la distribution de la charge collectée.

#### 4.1.4.1.4 Comparaison des méthodes de reconstruction

Différents algorithmes de positionnement décrits au paragraphe 4.1.3.3 ont été étudiés pour optimiser la résolution et la linéarité spatiale de notre imageur : méthode de barycentrage standard avec seuil, barycentrage avec pondération non-linéaire et ajustement avec une fonction de référence Gaussienne ou de Scrimger-Baker. Ces méthodes ont été évaluées pour une surtension quasi-optimale de la matrice de SiPMs de 1,56 V et une température de 20 °C. La résolution spatiale (déconvoluée de la taille des trous de la mire) et la distorsion (facteur de resserrement et biais non linéaire à la périphérie de l'imageur) ont été mesurées sur la rangée centrale de l'image de la mire.

##### a) La méthode de barycentrage standard

La méthode de barycentrage a été évaluée avec un niveau de seuil allant de 0 à 6 photoélectrons. La figure 4.24 présente les résultats obtenus. On observe que la soustraction d'un niveau continu sur la distribution en charge de chaque événement permet de diminuer le resserrement de l'image en réduisant le poids des queues de la distribution sur le calcul du barycentrage. Ce facteur de resserrement passe de 0,88 à 1 pour un niveau de seuil variant de 0 à 6 photoélectrons. Les points centraux rejoignent alors la position réelle des trous du

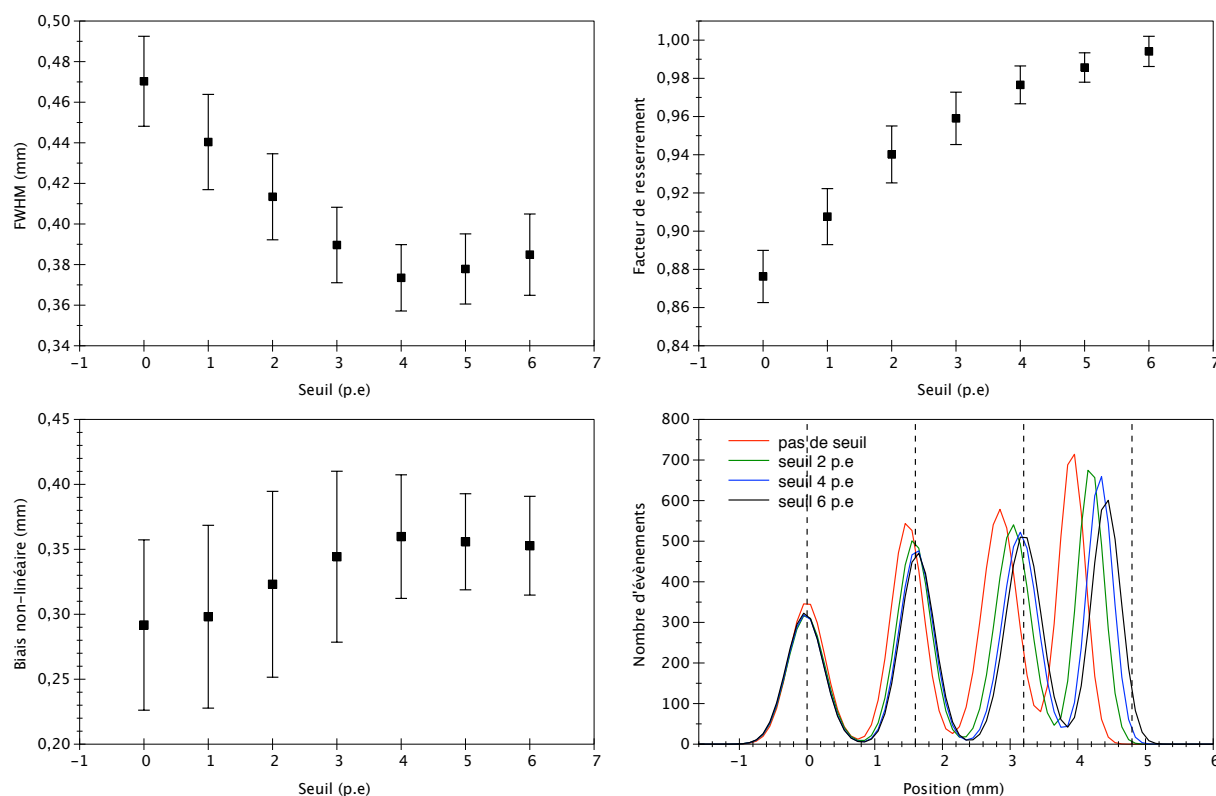


FIGURE 4.24 – Performances spatiales de la méthode de barycentrage standard pour des niveaux de seuil allant de 0 à 6 photoélectrons. Résolution spatiale corrigée du biais local (haut gauche), facteur de resserrement (haut droite), biais non-linéaire à la périphérie de l'imageur (bas gauche) et profils de la réponse spatiale (bas droite). Les barres d'erreur représentent l'écart type des valeurs le long de la ligne de la mire pour le FWHM et le biais non-linéaire et l'erreur statistique pour le facteur de resserrement. Les lignes pointillées verticales sur les profils représentent les positions réelles des trous du collimateur.

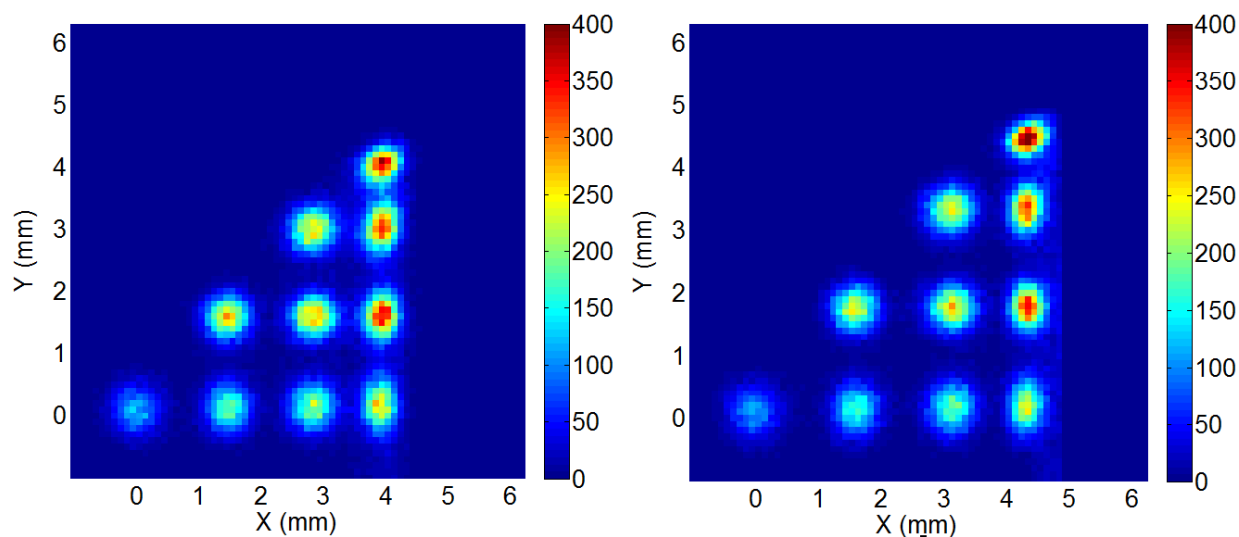


FIGURE 4.25 – Images de la mire obtenues sans seuil (gauche) et avec application d'un seuil de 4 photoélectrons (droite).

collimateur (fig. 4.24). Cette dilatation de l'image n'affecte pas significativement le biais-non-linéaire à la périphérie de l'imageur. Celui-ci est en effet principalement lié à la troncation du centre de la distribution en charge qui n'est pas affectée par l'application d'un seuil. La résolution spatiale est par contre sensiblement améliorée : la largeur à mi-hauteur passe de 0,47 mm sans seuil à 0,37 mm pour une valeur soustraite optimale de 4 photoélectrons.

### b) La méthode de barycentrage avec pondération non-linéaire

La méthode d'auto-pondération a été évaluée pour des puissances  $\epsilon$  allant de 0,8 à 2. Les résultats sont présentés dans la figure 4.26. On observe que cette méthode permet d'atteindre rapidement un facteur de resserrement de 1 et d'améliorer le biais non-linéaire à la périphérie de l'imageur. Cependant, lorsque  $\epsilon$  est supérieur à 1, la pondération tend à réduire artificiellement l'étalement de la distribution en charge. On aboutit alors à un problème de sous-échantillonnage : la distribution en charge ne fait plus intervenir qu'un ou deux SiPMs pour une majorité des événements. Ces événements ne peuvent plus être reconstruits correctement ce qui crée des artefacts constitués de points chauds au centre des SiPMs de la matrice et de lignes qui les rejoignent (fig. 4.27). La réponse de l'imageur

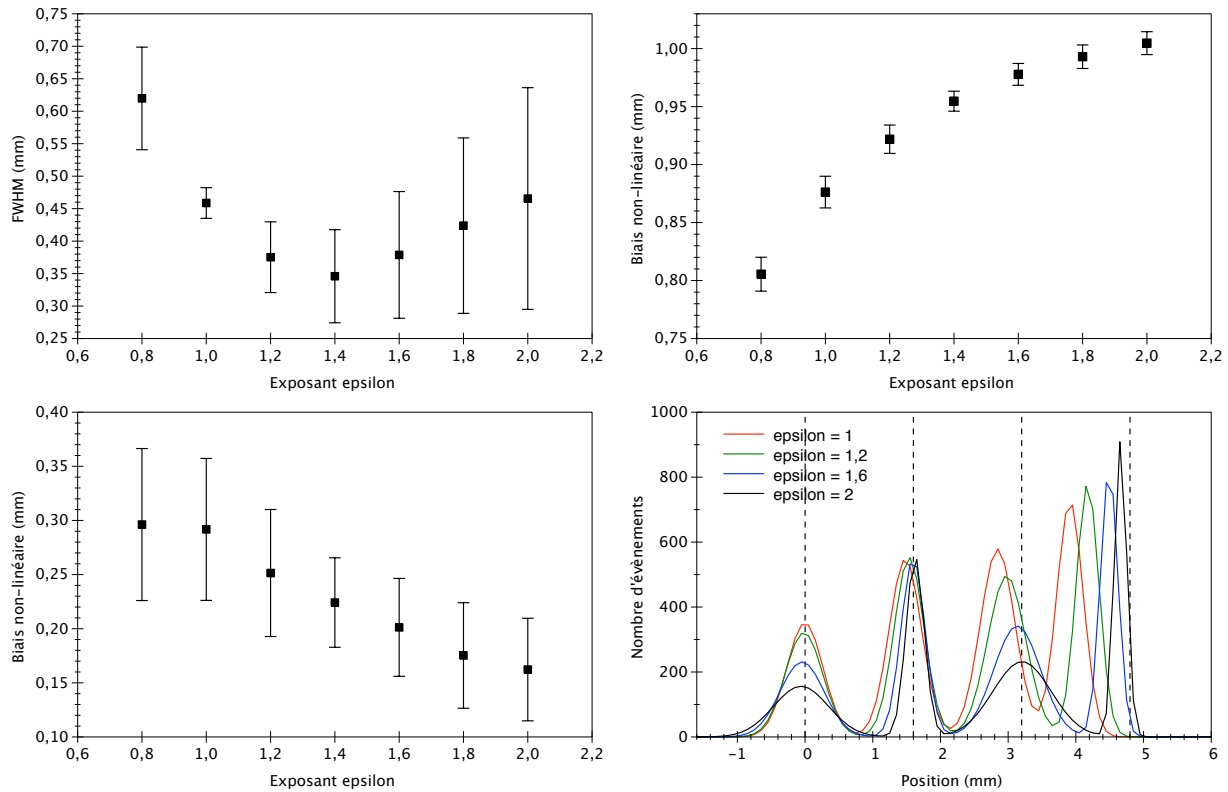


FIGURE 4.26 – Performances spatiales de la méthode de barycentrage avec pondération non-linéaire pour des puissances  $\epsilon$  appliquées au signal variant de 0,8 à 2. Résolution spatiale corrigée du biais local (haut gauche), facteur de resserrement (haut droite), biais non-linéaire à la périphérie de l'imageur (bas gauche) et profils de la réponse spatiale (bas droite). Les barres d'erreur représentent l'écart type des valeurs le long de la ligne pour le FWHM et le biais non-linéaire et l'erreur statistique pour le facteur de resserrement. Les lignes verticales représentent les positions réelles des trous du collimateur.

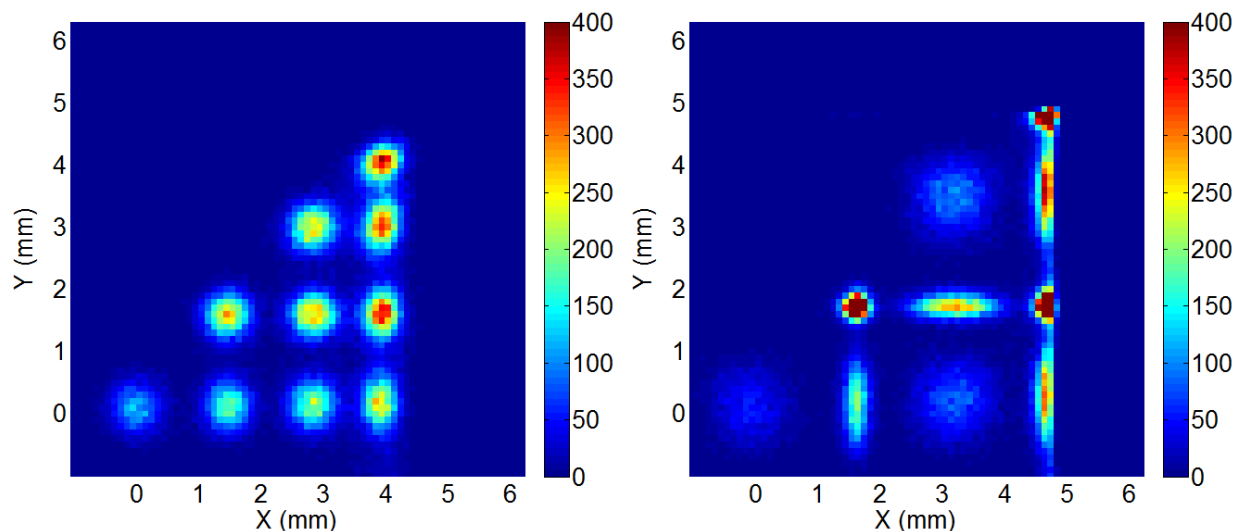


FIGURE 4.27 – Images de la mire obtenues avec une pondération linéaire (barycentrage standard  $\epsilon = 1$ ) (gauche) et une pondération au carré ( $\epsilon = 2$ ) (droite).

devient fortement inhomogène, comme on peut le voir sur les images, les profils et l'écart type de la résolution moyenne qui devient très important.

### c) La méthode par ajustement

Les résultats des ajustements d'une gaussienne et d'une distribution de Scrimger-Baker sur nos images sont présentés dans la figure 4.28. On observe dans un premier temps que l'algorithme d'ajustement ne permet pas d'ajuster la fonction gaussienne sur les points situés au plus près des bords du scintillateur. Il y parvient pour la distribution de Scrimger-Baker probablement parce celle-ci est plus piquée que la gaussienne. Cette forme piquée génère

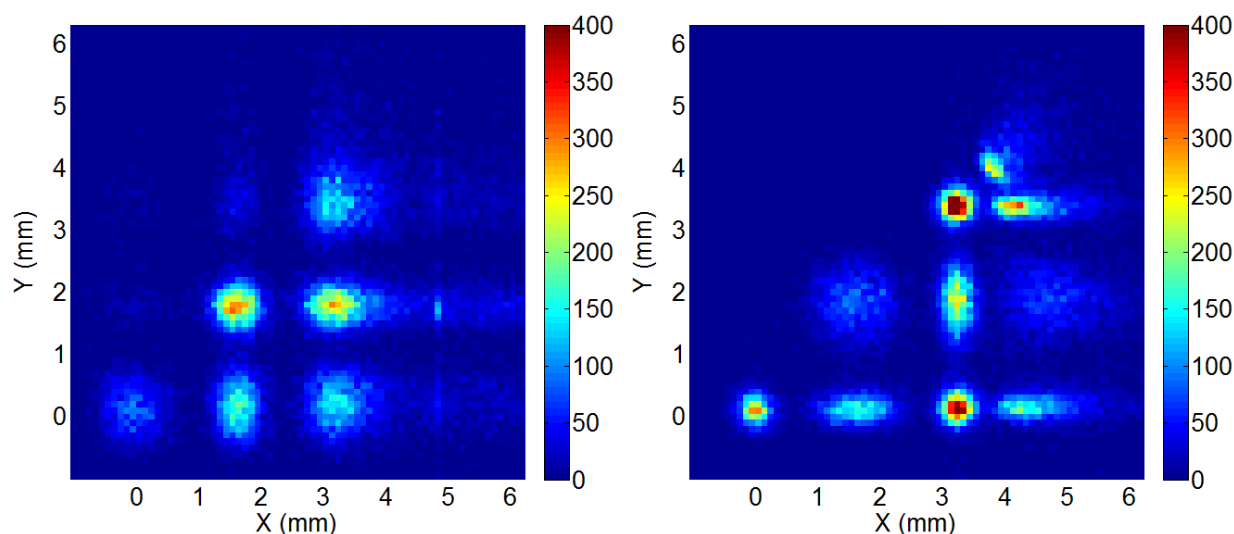


FIGURE 4.28 – Images obtenues à l'aide d'un algorithme d'ajustement pour une distribution gaussienne (gauche) ou une distribution de Scrimger-Baker (droite).



en revanche de fortes inhomogénéités qui dégradent fortement l'image. Ces techniques de reconstruction ne semblent donc pas adaptées à des photodétecteurs possédant un petit nombre de pixels, car le trop faible échantillonnage spatial ne permet pas à l'algorithme de converger vers une solution satisfaisante.

La méthode de reconstruction la plus adaptée à notre système de photodétection semble donc être la méthode de barycentrage standard avec un seuil. Cette méthode offre en effet le meilleur compromis en termes de biais, de résolution spatiale et d'uniformité de réponse. Un seuil de 4 photoélectrons permet d'atteindre un facteur de resserrement presque optimal de 0,98, un biais non-linéaire à la périphérie de  $0,24 \pm 0,2$  mm et une résolution spatiale au centre de l'imageur de  $0,34 \pm 0,08$  mm et  $1,12 \pm 0,7$  mm à la périphérie (valeurs moyennes et écarts types extrapolés à toute la surface du détecteur).

#### d) Bilan de l'optimisation de la première configuration de l'imageur

Sur la base des résultats de cette étude d'optimisation, nous avons choisi d'utiliser pour la suite de nos travaux un revêtement spéculaire sur les scintillateurs et une matrice avec une surtension d'alimentation de 1,56V. En appliquant un algorithme de positionnement par barycentrage avec un seuil de 4 photoélectrons sur le signal, nous obtenons pour le module de détection avec le scintillateur plastique une résolution spatiale moyenne de 0,69 mm sur toute la surface de l'imageur. Le biais non-linéaire à la périphérie atteint  $0,24 \pm 0,2$  mm pour un facteur de resserrement de 0,98. Pour le second module de l'imageur équipé d'un scintillateur GSO, l'utilisation des mêmes paramètres d'acquisition, permet d'atteindre une résolution au centre de  $0,28 \pm 0,13$  mm et  $1,16 \pm 0,9$  mm à la périphérie (résolution moyenne de 0,79 mm sur tout le champ de vue). Le biais non-linéaire à la périphérie est alors de  $0,24 \pm 0,23$  mm et le facteur de resserrement de 0,97.

#### 4.1.4.2 La seconde configuration de l'imageur positon

Pour réaliser la caractérisation des performances de la configuration avec une seule matrice, nous avons assemblé grâce à de la graisse optique une matrice de SiPMs, un scintillateur "témoin" pixélisé en LYSO, un guide de lumière et un scintillateur "signal" en plastique recouvert du revêtement réfléchissant spéculaire (fig. 4.29). Afin d'optimiser nos chances de discriminer les deux scintillateurs, nous avons évalué une configuration avec un guide de lumière de 2 mm. Le détecteur est éclairé à l'aide d'une source de  $^{22}\text{Na}$  à travers la même mire que celle utilisée pour la caractérisation de la configuration avec deux SiPMs (cf. §4.1.4.1). Comme pour cette dernière, la correction d'uniformité de la réponse de la matrice de SiPMs présentée au paragraphe 4.1.2.3.1 est mise en œuvre. L'algorithme de reconstruction optimisé au paragraphe 4.1.4.1.4 a également été utilisé (barycentrage avec un seuil de 4 photoélectrons).

##### 4.1.4.2.1 Discrimination des scintillateurs

La discrimination des scintillateurs "signal" et "témoin" est basée sur le calcul, pour chaque évènement, de l'écart type de la distribution en charge  $\sigma$  et du ratio en charge entre le pixel le plus chaud et la somme des autres pixels  $r_Z$ . Afin de déterminer le seuil optimal

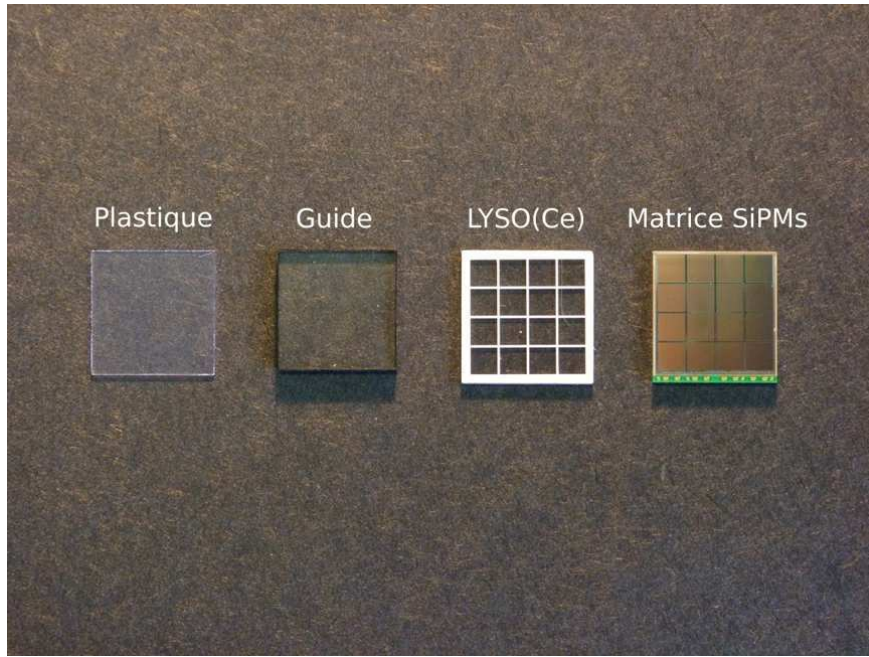


FIGURE 4.29 – Composants de la seconde configuration de l'imageur positon basée sur l'utilisation d'une seule matrice de SiPMs.

de discrimination en  $\sigma$  et  $r_z$  en fonction de la position du point d'interaction reconstruit, l'image a été découpée en  $16 \times 16$  zones et nous avons tracé pour chacune d'entre elles la distribution des  $r_z$  et des  $\sigma$ . Contrairement aux simulations, nous n'avons pas accès à la distribution séparée associée à chaque scintillateur, mais à la somme des deux. Nous ne pouvons donc pas choisir le seuil en charge en déterminant celui qui offre l'erreur minimale. Nous avons donc considéré que le seuil optimal correspond au minimum local situé entre les deux distributions des scintillateurs "signal" et "témoin" (fig. 4.30).

La figure 4.30 présente les distributions de  $r_z$  et  $\sigma$  pour deux régions sur la diagonale

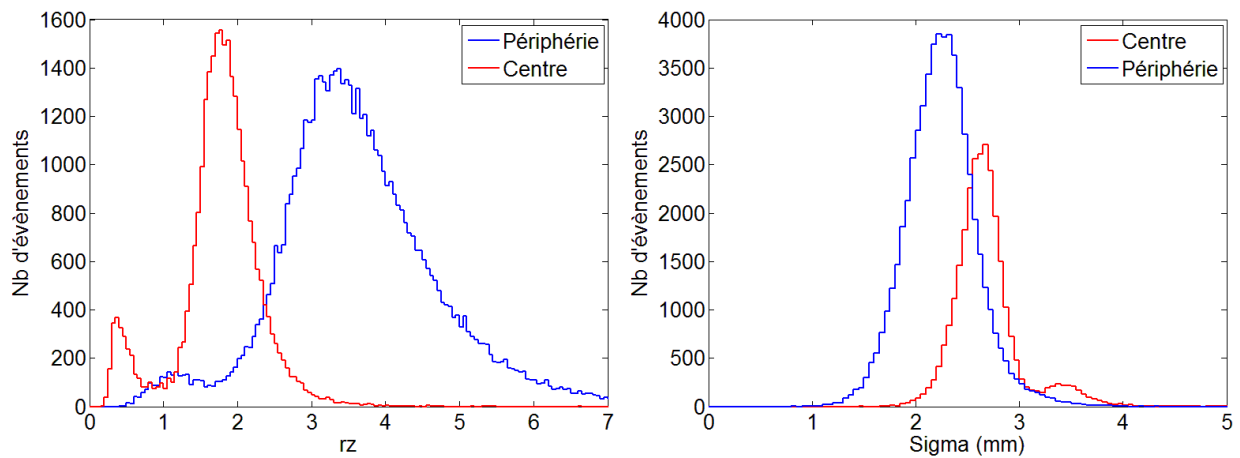


FIGURE 4.30 – Distributions de  $r_z$  (gauche) et  $\sigma$  (droite) pour des positions d'interaction proche du centre (rouge) ou de la périphérie du détecteur (bleu).

de l'image de la mire. On observe que si les pics de la distribution pour  $r_Z$  correspondant à chaque scintillateur sont bien distincts au centre du détecteur, ceux-ci se rapprochent à la périphérie et la discrimination se dégrade. La troncation de la lumière par les bords du détecteur diminue en effet la contribution des queues et augmente donc  $r_Z$ , mais aussi les fluctuations statistiques dues au plus faible nombre de photons récupérés. Pour permettre une bonne discrimination des scintillateurs, il est donc nécessaire d'adapter le niveau du seuil en fonction de la position d'interaction. Pour  $r_Z$ , le seuil optimal augmente lorsqu'on s'approche des bords du détecteur. Par rapport aux résultats des simulations présentées au chapitre 3 (cf §3.2.2.4), la discrimination des scintillateurs est moins bonne que prédite. Le rapport des valeurs moyennes des distributions en  $r_Z$  pour les 2 scintillateurs dans la partie centrale du détecteur est d'environ 6,6 pour les simulations contre 5 pour les mesures. De manière plus significative, les largeurs des distributions sont également plus importantes (de 0,16 et 0,52 pour le scintillateur "signal" et le scintillateur "témoin" dans le cas des simulation contre 0,3 et 0,73 pour les mesures). Comme l'ont montré les simulations, et comme le confirment les mesures, la distribution de  $\sigma$  permet une moins bonne discrimination des scintillateurs. Ainsi, pour les événements les plus au centre, deux pics peuvent être distingués mais ce n'est plus le cas près des bords (fig. 4.30). La méthode de discrimination retenue est donc celle basée sur la mesure de  $r_Z$ .

La figure 4.31 présente l'image obtenue avant discrimination des scintillateurs. On observe 16 points correspondants à l'interaction des  $\gamma$  de 511 keV émis par la source de  $^{22}\text{Na}$  dans les 16 pixels du scintillateur LYSO. Ceux-ci étant couplés un à un aux SiPMs de la matrice, et la pixellisation guidant fortement la lumière, l'algorithme de barycentrage les reconstruits au centre de chaque SiPM. Sur la version saturée de l'image, on observe la présence d'un bruit de fond dû à l'interaction des rayonnements  $\gamma$  dans le scintillateur "signal". La présence de structures dans ce fond (lignes rejoignant les centres des SiPMs) s'explique par le fait que le LYSO contient du  $^{176}\text{Lu}$  qui est un émetteur  $\beta^-$ . Les électrons émis peuvent exciter deux pixels du scintillateur simultanément en traversant la couche de peinture

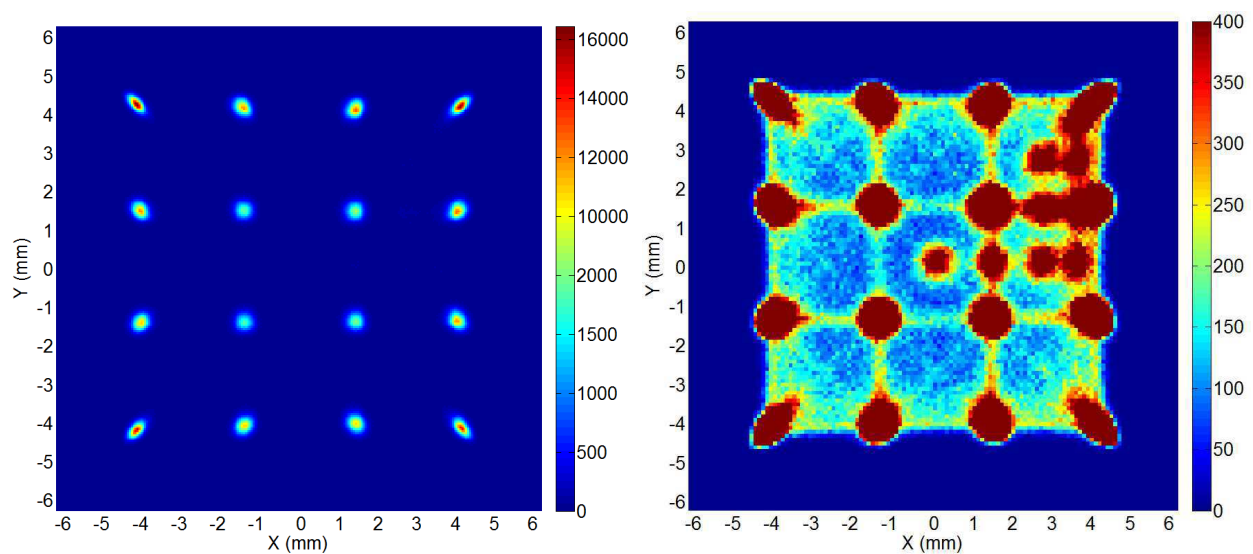


FIGURE 4.31 – Images obtenues en éclairant la mire avec la source de  $^{22}\text{Na}$  avant discrimination des scintillateurs en pleine dynamique (gauche) ou saturée afin que la contribution des événements  $\beta$  et  $\gamma$  interagissant dans le scintillateur "signal" soit visible (droite).

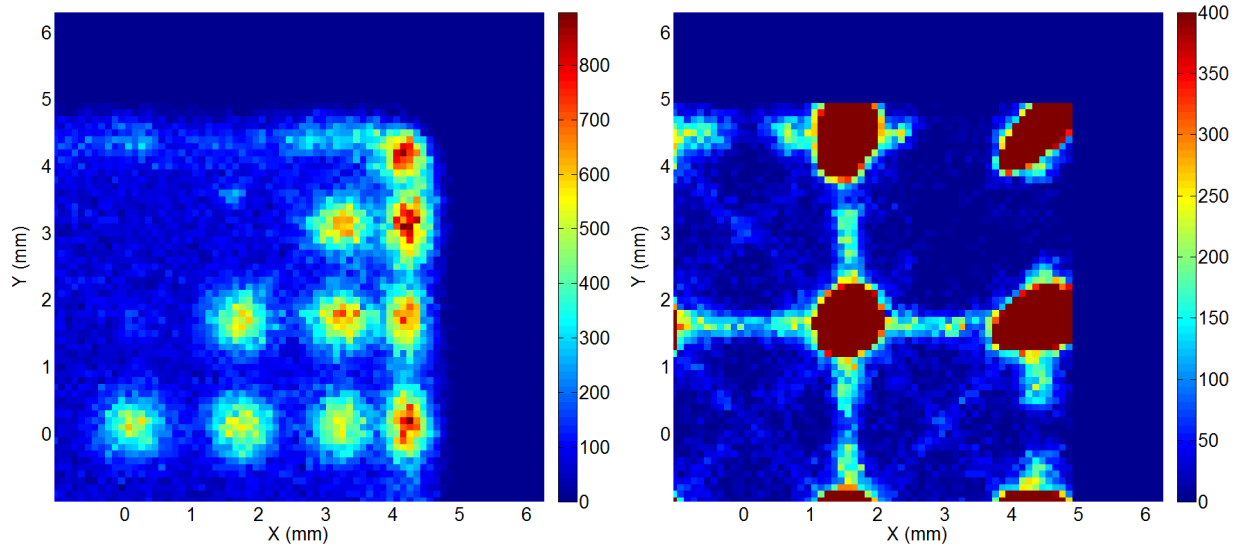


FIGURE 4.32 – Images des scintillateurs "signal" (gauche) et "témoin" (droite) obtenues après discrimination. L'image du scintillateur "témoin" a été saturée afin que la contribution des événements de faible intensité soit visible.

séparatrice. La position d'interaction est alors reconstruite par l'algorithme de barycentrage sur une ligne entre les deux pixels. On visualise également les points correspondants aux trous de la mire générés par l'interaction des positons dans le scintillateur "signal". La figure 4.32 présente les résultats obtenus après avoir appliqué la discrimination des scintillateurs en utilisant les seuils optimaux définis lors de la phase préliminaire. On observe que les trous de la mire ont parfaitement été retirés de l'image du scintillateur "témoin". On retrouve également les lignes rejoignant les centres des pixels. Ces structures sont bien visibles pour les zones proches du centre de la matrice, mais n'apparaissent plus lorsqu'on est près du coin de l'imageur ce qui montre la difficulté de discriminer les événements issus des deux scintillateurs dans cette zone. Sur l'image du scintillateur "signal", on visualise très distinctement les points correspondants aux trous de la mire. Les points chauds correspondants à l'interaction des photons  $\gamma$  dans les pixels du LYSO ont parfaitement été retirés. Le bruit de fond  $\gamma$  est également très uniforme au centre de l'image, mais des inhomogénéités apparaissent à la périphérie. Celles-ci illustrent la difficulté à bien discriminer les événements des scintillateurs "signal" et "témoin" près des bords du détecteur. Ainsi, on observe à la périphérie de l'image "signal" des modulations d'intensité du comptage dues à la discrimination imparfaite des événements du signal "témoin".

#### 4.1.4.2.2 Performances spatiales

Les performances d'imagerie de la seconde configuration de l'imageur ont été mesurées en irradiant la mire avec une source de  $^{204}\text{Tl}$ . La méthode de discrimination des scintillateurs présentée précédemment a été mise en œuvre pour distinguer le signal  $\beta$  provenant du scintillateur "signal" du bruit intrinsèque du scintillateur LYSO "témoin". Nous obtenons une résolution spatiale de  $0,67 \pm 0,19$  mm et  $1,49 \pm 1$  mm pour le centre et la périphérie respectivement. Le facteur de resserrement est de  $0,94 \pm 0,05$  et le biais non-linéaire à la périphérie de  $0,3 \pm 0,3$  mm. Ces performances dégradées d'imagerie par rapport à la configuration avec deux matrices s'expliquent par le fait que l'on utilise un guide de lumière de 2 mm qui étale

plus la lumière et rend donc la méthode de barycentrage plus sensible à la troncation de la distribution de lumière par les bords absorbants du scintillateur.

#### 4.1.4.3 Étude du bruit

Contrairement à la sonde de comptage, le bruit d'obscurité des SiPMs n'est pas une limite aux performances de l'imageur positon. La quantité de lumière de scintillation collectée sur le photodétecteur est en effet très importante (fig. 4.33). La contribution du bruit d'obscurité, dominante dans une région spectrale allant de 0 à 20 photoélectrons, peut donc être facilement supprimée en appliquant un seuil en énergie sans risque de perte significative de sensibilité. D'autres contributions de bruit sont par contre susceptibles de dégrader les capacités de détection de l'imageur (fig. 4.34). La première est la radioactivité naturelle de l'environnement, provenant principalement du  $^{40}\text{K}$  ( $\beta$  avec une énergie maximale de 1,314 MeV et  $\gamma$  à 1,46 MeV) présente dans le béton et le corps humain. Le plastique étant très peu dense, les rayonnements  $\gamma$  générés par cette radioactivité naturelle interagissent très peu avec le scintillateur "signal" et sa contribution au delà d'un seuil de détection de 22 photoélectrons n'est que de 0,07 cps (fig. 4.34). Ce taux de comptage de bruit inclut également la contribution des rayonnements cosmiques qui peut être estimée à 0,02 cps pour notre détecteur [Knoll, 2010]. La fréquence de bruit de 0,07 cps définira en partie l'activité minimale détectable par l'imageur en l'absence de bruit de fond d'origine biologique (cf. §5.2.1).

Pour le détecteur « témoin » utilisant du GSO, on observe évidemment sur la figure 4.34 que le bruit lié à la radioactivité naturelle est beaucoup plus important, en raison de sa forte densité et de son numéro atomique élevé. Les rayonnements gamma du  $^{40}\text{K}$  interagissant principalement par effet compton dans le scintillateur, ce bruit est concentré vers les basses énergies, autour de 100 photoélectrons. La fréquence du bruit d'environnement dans le GSO pour un seuil de 22 photoélectrons est de 0,5 cps sur tout le détecteur. Cette fréquence reste suffisamment faible face aux activités du bruit de fond  $\gamma$  d'annihilation attendues en bloc opératoire pour ne pas perturber le processus de réjection. Avec le détecteur "témoin" utilisant un scintillateur pixelisé en LYSO, la principale source de bruit provient de l'interaction des électrons produits par la désintégration  $\beta^-$  du  $^{176}\text{Lu}$ . Pour un seuil de 22 photoélectrons,

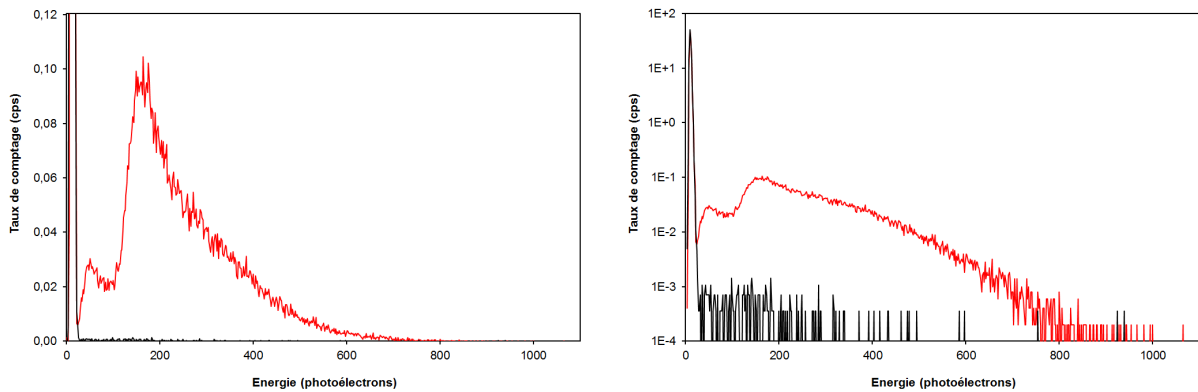


FIGURE 4.33 – Spectre de bruit d'obscurité de la matrice et spectre  $\beta$  mesurés en irradiant le scintillateur "signal" avec une source de  $^{204}\text{Tl}$  ( $\Delta V=1,56\text{V}$  et  $T=20^\circ\text{C}$ ). Le même spectre est représenté en échelle linéaire (gauche) et en échelle logarithmique (droite).

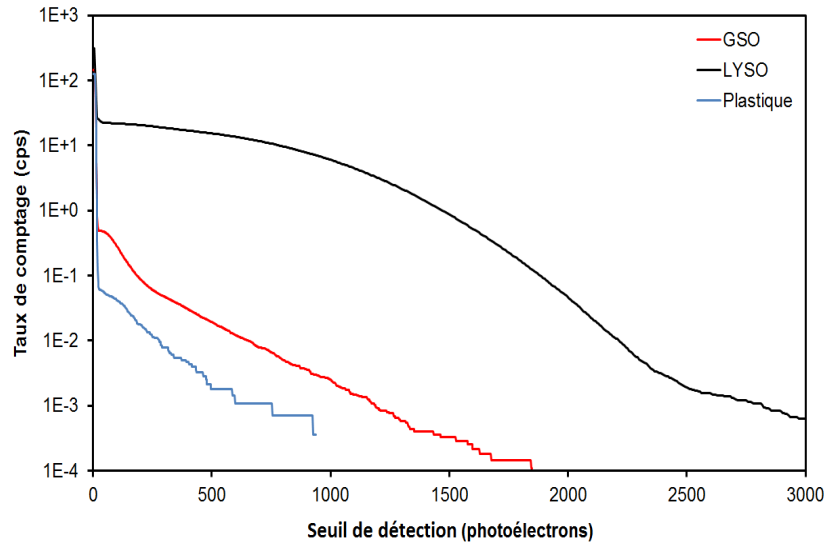


FIGURE 4.34 – Taux de comptage du bruit de fond pour le détecteur "signal" (scintillateur plastique) et les détecteurs « témoin » en fonction du seuil de détection (scintillateurs continu GSO ou pixelisé LYSO) ( $\Delta V=1,56V$  et  $T=20^\circ C$ ).

nous mesurons une fréquence 20 cps, qui concorde avec le niveau de bruit attendu de 39 cps par gramme de LYSO (fig. 4.34). Une nouvelle fois, la fréquence de détection des  $\gamma$  d'annihilation provenant de l'accumulation non-spécifique du radiotraceur sera beaucoup plus importante. Cependant, cette fréquence de bruit, constante au cours du temps, peut être facilement prise en compte lors du processus de soustraction du bruit de fond  $\gamma$ .

#### 4.1.4.4 Bilan sur le développement de l'imageur positon per-opératoire

Nous avons montré au cours de cette première partie du chapitre 4 que le premier prototype de l'imageur positon élaboré autour de SiPMs était capable de produire des images de bonne qualité de la distribution d'une source radioactive  $\beta$ . La résolution spatiale moyenne sur tout le champ de vue est inférieure au millimètre pour les deux configurations testées. La distorsion a également été optimisée en affinant l'algorithme de reconstruction pour aboutir à un biais moyen de l'ordre de 0,03 mm dans la région centrale du détecteur et de 0,24 mm à la périphérie. La distorsion sur les bords de l'imageur, qui interdit la reconstruction de la position d'un point source situé au delà de la moitié des pixels périphériques de la matrice et limite donc le champ de vue utile du détecteur, devra toutefois encore être améliorée à l'avenir en implémentant d'autres méthodes de reconstruction. L'influence de cette distorsion, ramenée à la surface totale du détecteur, sera toutefois plus faible dans la version finale de l'imageur, qui sera élaborée autour d'une matrice de SiPMs de plus grande taille. La configuration de l'imageur utilisant une seule matrice de SiPMs a montré des performances de discrimination des scintillateurs moins bonnes que prévu par les simulations. Les premiers essais de discrimination ont cependant donné des résultats encourageants et un ajustement plus fin des paramètres de détection devrait permettre d'améliorer à la fois ses performances d'imagerie et de discrimination. Bien que plus délicate à mettre en œuvre, cette configuration apparaît donc toujours comme une solution instrumentale prometteuse pour optimiser la compacité de l'imageur, qui est un paramètre critique de la détection per-opératoire, et



diminuer son coût de fabrication.

Au delà des performances spatiales brutes, notre étude a également montré que l'influence de la température sur le fonctionnement de l'imageur pouvait être efficacement compensée et donc annulée en développant un dispositif de correction en temps réel basé sur l'ajustement individuel des tensions d'alimentation des SiPMs. La démonstration de l'efficacité de ce dispositif était un pre-requis indispensable avant de pouvoir utiliser les sondes per-opératoires positon dans un environnement clinique.

## 4.2 La sonde de comptage

La sonde de comptage est basée sur l'association d'une tête de détection constituée de 7 fibres optiques claires et scintillantes et d'un module de photodétection basé sur un réseau de SiPMs (cf. §3.1.2.1). L'étude d'optimisation présentée au chapitre 3 a permis à la fois de définir le type de SiPM le plus performant pour cette application et la géométrie de la tête de détection la mieux adaptée à ce capteur et présentant un encombrement minimal. Les différentes étapes de la conception et de la caractérisation des performances de la sonde vont être maintenant décrites. Comme pour l'imageur positon, l'approche instrumentale sera présentée composant par composant.

### 4.2.1 Conception de la tête de détection

La tête de détection est composée de sept éléments de détection, six fibres « signal » et une fibre « témoin ». Chaque élément de détection est réalisé à partir de fibres optiques claires et scintillantes de 3 mm de diamètre. La fibre plastique scintillante utilisée (BCF-12, Bicon) possède un cœur en polystyrène dopé au fluor à l'origine du phénomène de scintillation. Cette fibre est également dotée d'une double gaine en acrylique qui assure la conduction de la lumière le long de la fibre par réflexion totale à l'interface cœur/gaine. L'utilisation d'une double gaine permet d'augmenter l'ouverture numérique de la fibre par rapport à une gaine simple et entraîne un gain d'environ 60 % de la lumière guidée. Les principales caractéristiques de cette fibre sont résumées dans le tableau 4.5. Les fibres plastiques scintillantes sont fusionnées à chaud à 10 cm de fibres plastiques claires (BCF-98, Bicon), qui assurent la conduction de la lumière de scintillation jusqu'au système de photodétection. Cette fibre claire possède les mêmes propriétés optiques que la fibre scintillante. Le mécanisme de fusion thermique des fibres plastiques a été décrit de manière détaillée dans les travaux précédents [Bonzom, 2006; Bogalhas, 2009]. Les principaux avantages de cette méthode de couplage sont d'être très reproductible, mécaniquement stable et surtout d'entraîner des pertes optiques minimales à l'interface entre les deux fibres (moins de 10 %) [Bonzom, 2006]. Lors de la fusion, les fibres claires et scintillantes sont alignées dans un capillaire en verre de 3,2 mm de diamètre intérieur. La fusion s'accompagne d'une expansion de la matière à l'intérieur du capillaire. Le diamètre des éléments de détection est donc de 3,2 mm au niveau de la zone fusionnée, c'est à dire à l'extrémité scintillante sensible aux particules  $\beta$ , et de 3 mm au niveau de l'extrémité claire, qui sera couplée au système de photodétection (fig. 4.35). Après fusion, la fibre scintillante est poncée de manière à obtenir les épaisseurs souhaitées : 500  $\mu\text{m}$  pour les fibres « signal » et 2 mm pour les fibres « témoin ». Ces épaisseurs sont contrôlées sous microscope. Elles permettent, comme nous l'avons déjà indiqué précédemment (cf. §3.1.2.1), d'optimiser le dépôt d'énergie des positons et de minimiser

	Cœur	1 <sup>er</sup> cladding	2 <sup>nd</sup> cladding
Matériau	Polystyrène	Acrylique	Fluoro-acrylique
Indice optique	1,6	1,49	1,42
Densité (g/cm <sup>3</sup> )	1,05	1,19	1,2
Épaisseur (% du diamètre total)	96	3	1
Ouverture numérique	0.74		
Rendement lumineux (au minimum d'ionisation)	8 photons/keV		
Pic d'émission max (nm)	435		
Temps de décroissance (ns)	3,2		
Efficacité de collection (%)	5,6 minimum		

TABLEAU 4.5 – Principales caractéristiques des fibres plastiques scintillantes BCF-12 (Bicron). L'efficacité de collection représente le rapport du nombre de photons de scintillation guidés dans le cône d'acceptance de la fibre sur le nombre total de photons de scintillation créés. Cette efficacité dépend des indices optiques du cœur et de la gaine et du point d'émission de la lumière par rapport à l'axe de la fibre.

la contamination  $\gamma$  tout en réduisant les incertitudes sur l'estimation de ce bruit de fond liées aux fluctuations statistiques et aux variations spatiales de la distribution du traceur. Les éléments de détection sont recouverts d'une fine couche de peinture blanche diffusante à base de  $\text{TiO}_2$  d'épaisseur comprise entre 40 et 50  $\mu\text{m}$  (BC-620, Bicron) (fig. 4.35). Au delà de cette épaisseur, le gain en terme de collection de la lumière devient inférieur aux pertes liées à l'absorption de l'énergie des positons dans la couche de peinture [Bogalhas, 2009].

Une quinzaine d'éléments de détection a été réalisée selon le protocole qui vient d'être décrit. La qualité de la fusion thermique, du dépôt de peinture et l'épaisseur de la partie scintillante ont été contrôlées à l'aide du montage expérimental utilisé pour caractériser les SiPMs (cf. §2.2.1.1). Les éléments de détection sont couplés optiquement à un SiPM de

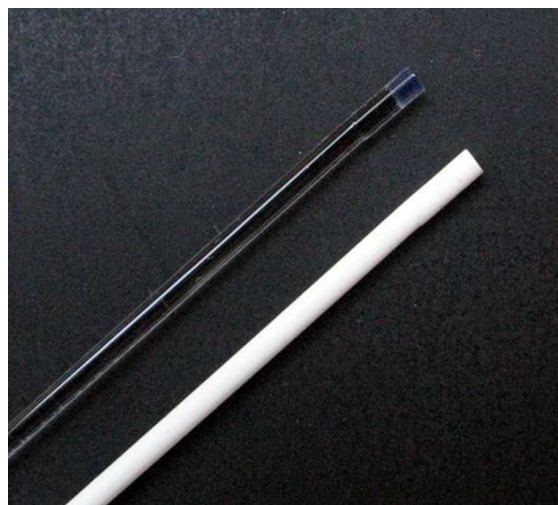


FIGURE 4.35 – Éléments de détection après fusion des composantes claire et scintillante (ici de 2 mm d'épaisseur et apparaissant en bleu) avant et après dépôt de la peinture diffusante.



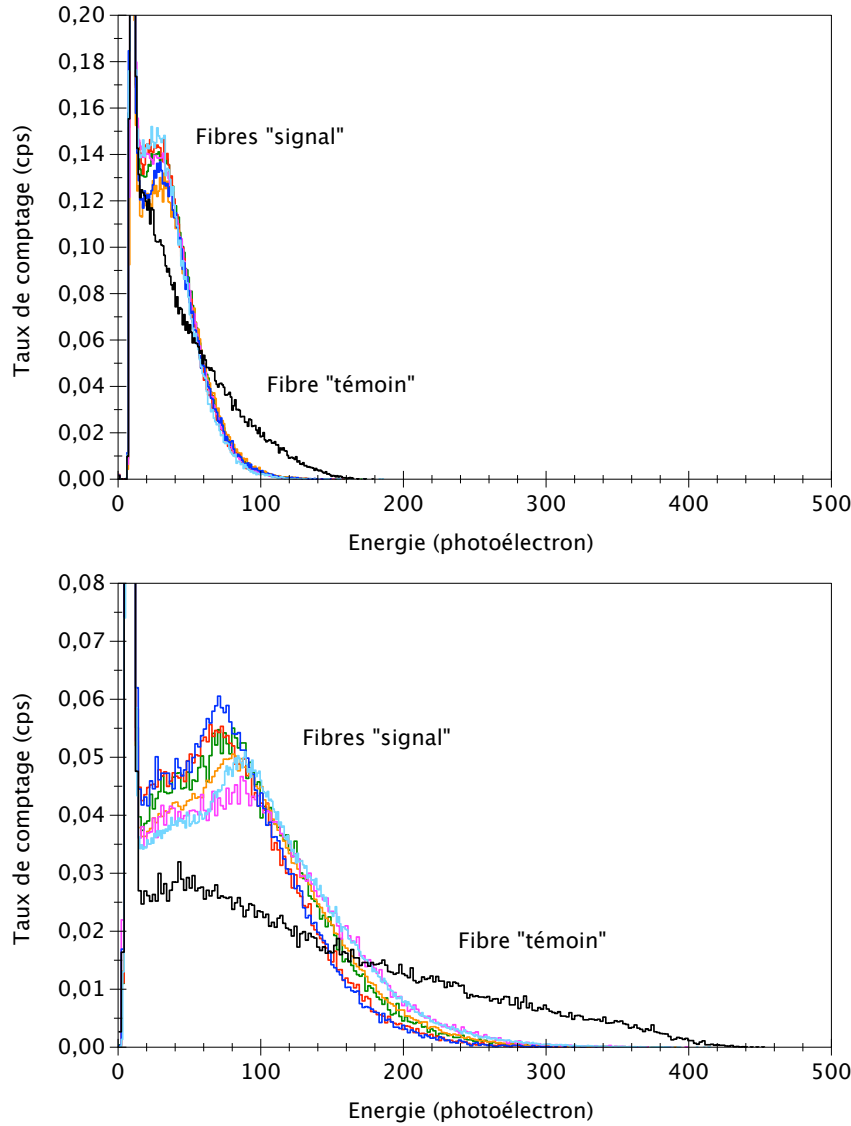


FIGURE 4.36 – Spectres en énergie des sept éléments de détection retenus pour la réalisation de la tête de détection avant (haut) et après dépôt du revêtement optique diffusant (bas). Les spectres sont obtenus à 20 °C avec une source de  $^{204}\text{Tl}$  ( $\Delta V = 1,56$  V).

$3 \times 3$  mm<sup>2</sup> de surface sensible (MPPC33-50-BB, Hamamatsu). La face supérieure de la partie scintillante de la fibre est irradiée par une source de  $^{204}\text{Tl}$  placée à 10 mm. L'alignement et le couplage entre les éléments de détection et le SiPM est assurée par une pièce mécanique de maintien. L'intégration du signal en sortie du SiPM fournit le spectre en charge de la quantité de lumière de scintillation collectée pour chaque évènement  $\beta$  détecté par la partie scintillante. Les spectres en charge peuvent ensuite être convertis en nombre de photoélectrons, puis en nombre de photons collectés, à partir des caractéristiques intrinsèques du SiPM déterminées au chapitre 2 : PDE de 30,3 % et  $\bar{n}_f$  de 1,38 pour une température de 20 °C et une surtension de 1,56 V. La lumière collectée a été mesurée avant et après le dépôt de la peinture diffusante.

La figure 4.36 rassemble les spectres de  $^{204}\text{Tl}$  mesurés avec les 7 éléments de détection sélectionnés pour la réalisation de la tête de détection sur la base de la quantité de lumière de scintillation collectée. Cette quantité de lumière est en effet un paramètre crucial car elle

va déterminer directement, avec l'amplitude du bruit d'obscurité, la sensibilité de la sonde de comptage. L'énergie moyenne mesurée à la sortie des éléments de détection en nombre de photoélectrons est  $39 \pm 1$  pour les 6 fibres « signal » et de 49 pour la fibre « témoin » avant le dépôt de la peinture scintillante (énergie corrigée de la contribution du bruit d'obscurité). La faible variation observée sur les fibres « signal » illustre à la fois la grande reproductibilité du couplage obtenu grâce à la méthode de fusion thermique et la bonne homogénéité des épaisseurs de la partie scintillante des éléments de détection. Le revêtement optique permet d'obtenir un gain en lumière moyen de 130 % pour les fibres « signal » (énergie moyenne de  $90,2 \pm 6,9$  photoélectrons) et de plus de 180 % pour la fibre « témoin » (énergie moyenne de 140,5 photoélectrons) (fig. 4.36). Ce gain en lumière s'accompagne par contre d'une plus grande variabilité, en raison de la difficulté à contrôler très précisément l'épaisseur de la couche de peinture. Les énergies moyennes mesurées correspondent respectivement à 215 et 335 photons collectés à l'extrémité des éléments de détection « signal » et « témoin ».

Les parties sensibles des 7 éléments de détection sont assemblées dans une pièce mécanique en acier inoxydable de 11,8 mm de diamètre extérieur et de 5 mm de hauteur (fig. 4.37). Cette pièce possède un trou central de 3,7 mm destiné à accueillir l'outil d'exérèse. L'épaisseur des parois latérales est de  $400 \mu\text{m}$ . Une couche en acier inoxydable de  $500 \mu\text{m}$  d'épaisseur est également utilisée pour blinder la partie supérieure de la fibre « témoin ». Les fibres « signal » sont disposées de manière jointive sur un anneau de 7,75 mm de diamètre. La surface sensible de la tête de détection est de  $48 \text{ mm}^2$ . Les éléments de détection sont fixés entre les armatures cylindriques intérieure et extérieure de la tête de détection à l'aide d'une colle chargée au carbone afin de limiter la diaphonie optique entre les fibres. Les extrémités claires des éléments de détection sont ensuite enchâssées puis collées à une seconde pièce mécanique qui assure la connexion avec le système de photodétection (fig. 4.37). Cette pièce cylindrique en aluminium possède un diamètre extérieur de 29,1 mm, un diamètre intérieur de 13 mm et une épaisseur de 5 mm. Sept trous de 3,05 mm de diamètre

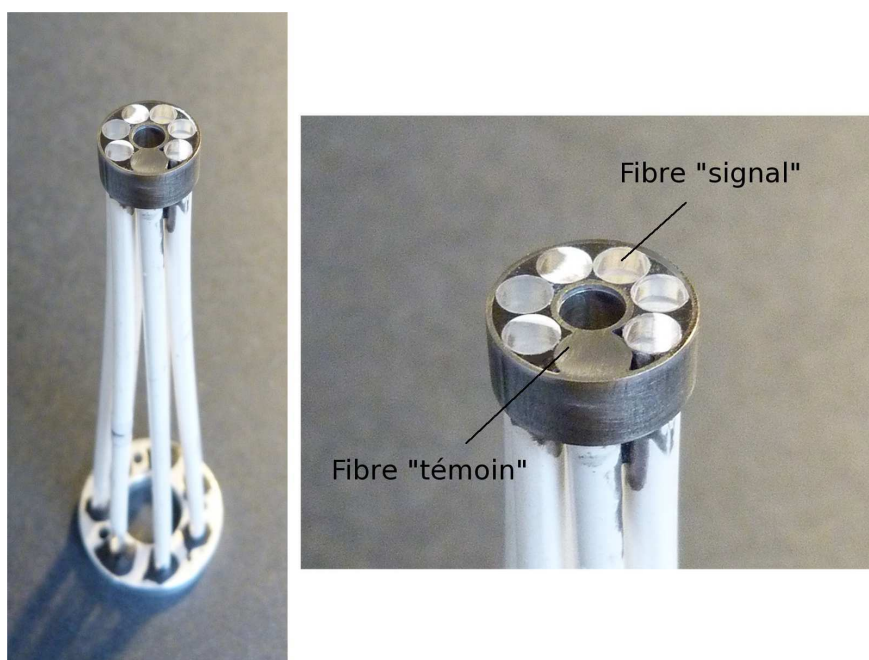


FIGURE 4.37 – Tête de détection après assemblage des éléments de détection dans les deux pièces mécaniques de maintien.

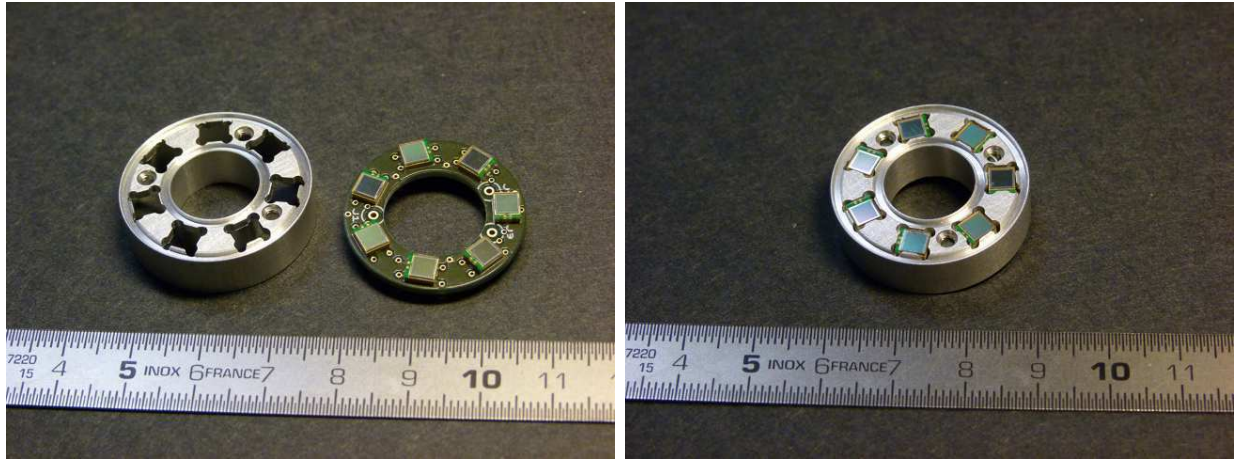


FIGURE 4.38 – Pièce mécanique de couplage et PCB des SiPM avant (gauche) et après montage (droite)

sont perforés et répartis uniformément sur un anneau 21 mm de diamètre. Après collage des fibres, la pièce de connexion est poncée afin d’optimiser la transmission de lumière vers le système de photodétection. L’assemblage des éléments de détection dans les différentes pièces mécaniques a été réalisé par la société Luxeri (Gometz-le-Chatel).

## 4.2.2 Le système de photodétection

Conformément aux résultats obtenus au chapitre 3, le système de photodétection est basé sur l’utilisation de sept SiPMs MPPC33-50-BB (Hamamatsu) de  $3 \times 3 \text{ mm}^2$  de surface sensible et constitués de cellules de  $50 \times 50 \text{ }\mu\text{m}^2$ . Les sept SiPMs sont câblés sur la face supérieure d’un circuit imprimé (PCB) 4 couches (fig. 4.38). La face inférieure du PCB contient le circuit de découplage de l’alimentation commune qui relie les sept cathodes des SiPMs. Les sept anodes sont reliées individuellement par un câble coaxial à une carte électronique d’acquisition basée sur l’ASIC EASIROC, identique à celle utilisée pour l’imageur positon. Le PCB est placé dans une pièce mécanique en aluminium, de même dimension extérieure que la partie mécanique basse des têtes de détection, qui assure l’alignement et le couplage individuel entre les sept fibres et les sept SiPMs (fig. 4.38).

Afin d’obtenir une réponse la plus uniforme possible, les sept SiPMs utilisés pour le système de photodétection ont été pré-sélectionnés parmi un ensemble d’une vingtaine de détecteurs sur la base des données fournies par Hamamatsu en termes de tension de décharge  $V_{BD}$ , de gain et de bruit d’obscurité (DCR). L’influence des paramètres de contrôle (tension d’alimentation et température) sur ses performances a été mesurée à l’aide d’un montage expérimental analogue à celui utilisé pour la caractérisation de l’imageur positon (cf. §4.1.2.3.1).

### 4.2.2.1 La réponse en gain

La réponse en gain des SiPMs a été mesurée avec une LED bleu fonctionnant en mode pulsé. La figure 4.39 montre la variation du gain en fonction de  $V_{bias}$  pour différentes

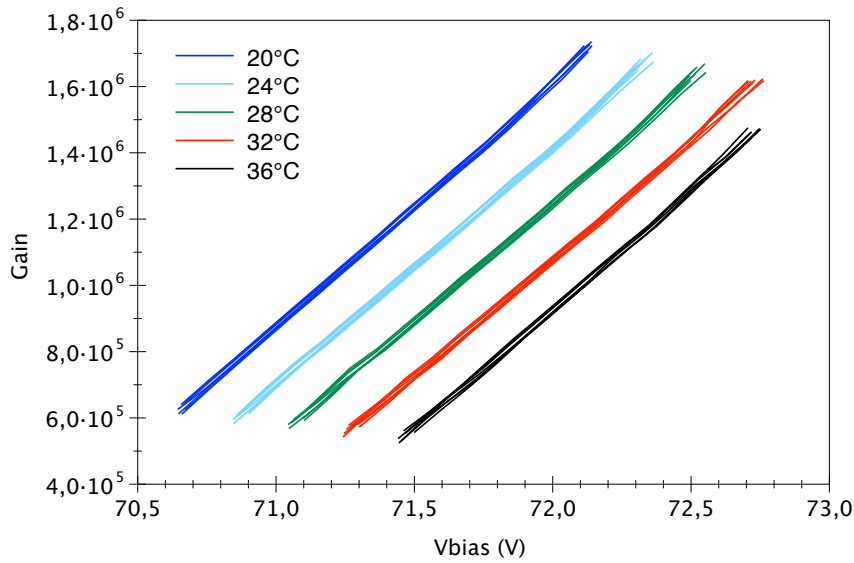


FIGURE 4.39 – Gain des sept SiPMs du système de photodétection en fonction de leur tension d'alimentation et de la température.

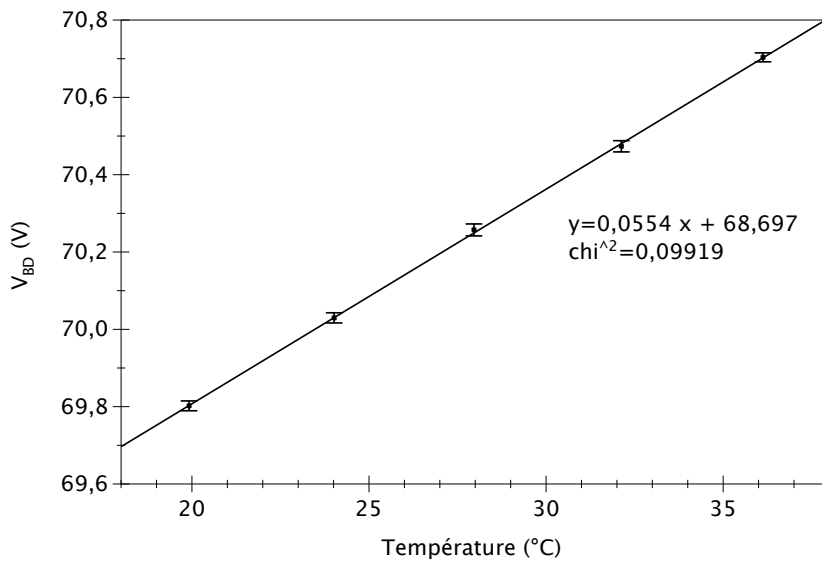


FIGURE 4.40 – Valeur moyenne et écart type de la tension de décharge  $V_{BD}$  des sept SiPMs du système de photodétection en fonction de la température.

températures de contrôle. L'uniformité de la réponse en gain du système de photodétection est très bonne (écart type relatif maximum de 2,5 % pour une surtension de 1,56 V quelle que soit la température), ce qui traduit le fait que les SiPMs ont été correctement pré-sélectionnés. La variation de la tension de décharge ( $V_{BD}$ ) en fonction de la température est extrapolée à partir des courbes de gain et représentée sur la figure 4.40. Pour une température variant de 20 °C à 36 °C,  $V_{BD}$  augmente linéairement de 69,8 à 70,7 V et sa fluctuation absolue d'un SiPM à l'autre est inférieure à 15 mV quelle que soit la température. De la même manière que pour l'imageur, ces données sont utilisées pour calibrer le dispositif de correction de la dépendance en température des SiPMs (cf. §4.1.3.2).

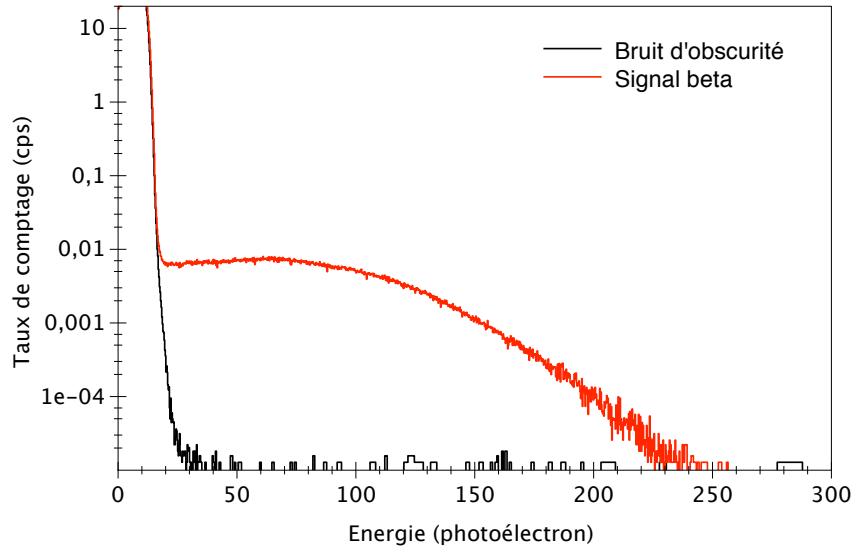


FIGURE 4.41 – Comparaison des spectres en photoélectrons du signal  $\beta$  d'une source de  $^{204}\text{Tl}$  détectés sur une fibre « signal » et du bruit d'obscurité sur cette même voie ( $\Delta V = 1,56 \text{ V}$ ,  $T = 20^\circ\text{C}$ )

#### 4.2.2.2 Bruit d'obscurité et seuil de détection

Le bruit d'obscurité et ses effets corrélés (diaphonie optique et afterpulses) sont la source de bruit dominante du système de photodétection à basse énergie. L'influence de ce bruit est illustrée sur la figure 4.41 qui montre la distribution en charge respective de la fréquence du bruit et du signal  $\beta$  obtenu en irradiant un élément de détection « signal » de la sonde avec une source de  $^{204}\text{Tl}$ . La figure 4.42 représente l'évolution du seuil de détection à appliquer pour obtenir une fréquence du bruit d'obscurité (DCR) de 1 Hz sur les sept SiPMs du système de photodétection en fonction de la surtension et de la température. Comme nous l'avons déjà mis en évidence au chapitre 2 (cf. §2.2.2.4), le bruit d'obscurité et donc le seuil de détection augmentent fortement avec la surtension et faiblement avec la température à surtension constante (de 11,7 à 13,1 photoélectrons pour  $\Delta V = 1,56 \text{ V}$  entre  $20^\circ\text{C}$  et  $36^\circ\text{C}$ ). D'autre part, ce seuil de détection varie peu d'un SiPM à l'autre pour une surtension donnée.

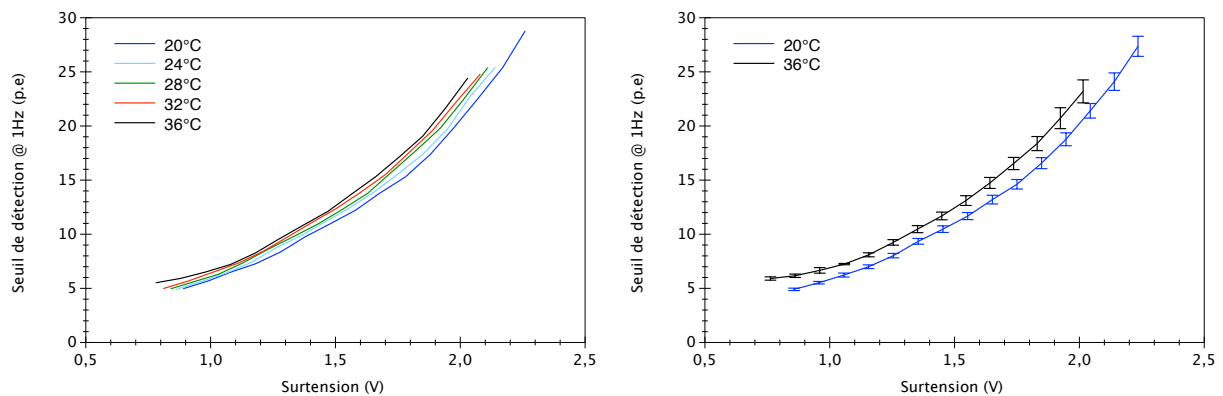


FIGURE 4.42 – Seuil de détection à 1 Hz d'une voie du système de photodétection en fonction de la surtension et de la température (gauche). Valeur moyenne et écart type du seuil de détection sur les sept SiPMs à  $20^\circ\text{C}$  et  $36^\circ\text{C}$  (droite).

La variation relative maximale obtenue à une surtension de 2 V et une température de 36 °C est de 4,5 %. Les seuils mesurés pour les sept SiPMs MPPC33-50BB sont très proches des résultats rapportés au chapitre 2 pour le même modèle (cf. §2.2.2.4).

### 4.2.3 Caractérisation de la sonde de comptage positon

La figure 4.43 montre la sonde positon constituée par l'assemblage de la tête de détection fibrée et du système de photodétection. Dans cette partie, nous présenterons les caractéristiques intrinsèques de cette sonde, en termes de quantité de lumière collectée, d'uniformité de réponse et de bruit. La résolution spatiale du dispositif n'a pas été déterminée expérimentalement, car dans le cas d'un système discret, elle correspond à la taille des éléments de détection, soit dans notre cas 3 mm. La sensibilité  $\beta$  absolue de la sonde sera quantifiée dans le chapitre suivant sur des fantômes radioactifs.



FIGURE 4.43 – La sonde de comptage positon

#### 4.2.3.1 Quantité de lumière collectée

Les spectres en énergie mesurés à la sortie des six fibres « signal » après avoir irradié de manière uniforme la tête de détection de la sonde avec une source de  $^{204}\text{Tl}$  placée à une distance verticale de 20 mm sont représentés sur la figure 4.44. Les mesures ont été réalisées à 20 °C pour une surtension moyenne des SiPMs de 1,56 V. On constate que la réponse en énergie est très homogène, excepté pour l'une des fibres. L'énergie moyenne du spectre de cette fibre est de 59,4 photoélectrons, alors qu'elle est de  $74,5 \pm 2,7$  photoélectrons pour les 5 autres fibres. Par rapport aux éléments de détection seuls ( $90,2 \pm 6,9$  photoélectrons), le couplage entre la tête de la sonde et le système de photodétection entraîne donc une perte de lumière d'environ 18 %. Cette perte est liée à la fois aux défauts d'alignement entre les fibres et les SiPMs et à la difficulté d'obtenir un contact optique parfait entre ces deux éléments en raison de la variation de l'épaisseur de soudure entre les SiPMs et le PCB. Les pertes lumineuses supplémentaires observées sur l'une des fibres sont plus vraisemblablement



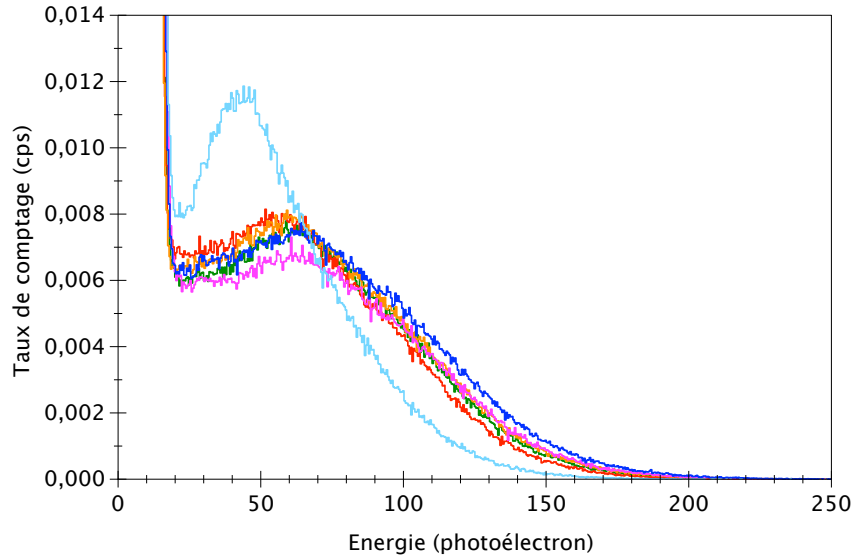


FIGURE 4.44 – Spectres en énergie des six éléments « signal » de la tête de détection couplé au système de photodétection. Les spectres sont obtenus à 20 °C avec une source de  $^{204}\text{Tl}$  ( $\Delta V = 1,56 \text{ V}$ ).

attribuables à une erreur lors de l'assemblage de la tête de détection (détérioration de la couche de peinture ou de la gaine). Même si le couplage entre la tête de détection et le module de photodétection peut encore être optimisé à l'avenir, la quantité de lumière collectée est déjà importante et très supérieure à celle rapportée pour la précédente version de la sonde TRIOP (moyenne de l'ordre de 5 photoélectrons) [Bogalhas, 2009]. Le gain en lumière mesuré est lié à la fois au meilleur rendement quantique du SiPM par rapport au photomultiplicateur multi-anodes utilisé initialement, mais surtout à la suppression du guide optique.

#### 4.2.3.2 Optimisation de la tension d'alimentation

Le choix de la tension d'alimentation des SiPMs résulte d'un compromis entre l'efficacité de détection et le niveau du bruit d'obscurité. La tension d'alimentation optimale a été estimée en irradiant de manière uniforme la sonde avec une source de  $^{204}\text{Tl}$ . Pour chaque tension, le nombre de coups  $\beta$  au dessus du seuil à 1 Hz est mesuré pour chaque élément de détection (fig. 4.45). On constate que la sensibilité  $\beta$  relative atteint un optimal pour une surtension de 1,35 V. Au dessus de cette valeur, l'augmentation du bruit d'obscurité devient dominante par rapport à celle de l'efficacité de détection et la sensibilité décroît. La tension optimale mesurée est très proche de celle obtenue au chapitre 2 sur le même modèle de SiPM (cf. §3.2.1.3). La diminution de la sensibilité relative de part et d'autre de cet optimum est, par contre, beaucoup plus marquée. Ce résultat s'explique par la quantité importante de lumière de scintillation collectée au niveau du SiPM, qui rend la sensibilité  $\beta$  beaucoup moins dépendante de l'augmentation du bruit d'obscurité et donc, du seuil de détection. Pour illustrer ce comportement, les données expérimentales de la figure 4.45 sont comparées au modèle analytique de la sensibilité  $\beta$  présenté au chapitre 3 (cf. §3.2.1.3). La sensibilité définie par la formule (3.1) est calculée à partir des caractéristiques intrinsèques du SiPM MPPC33-50-BB déterminées au chapitre 2 en considérant un nombre maximum de photons incident de 350. Cette valeur a été estimée en ajustant le modèle de réponse du SiPM sur

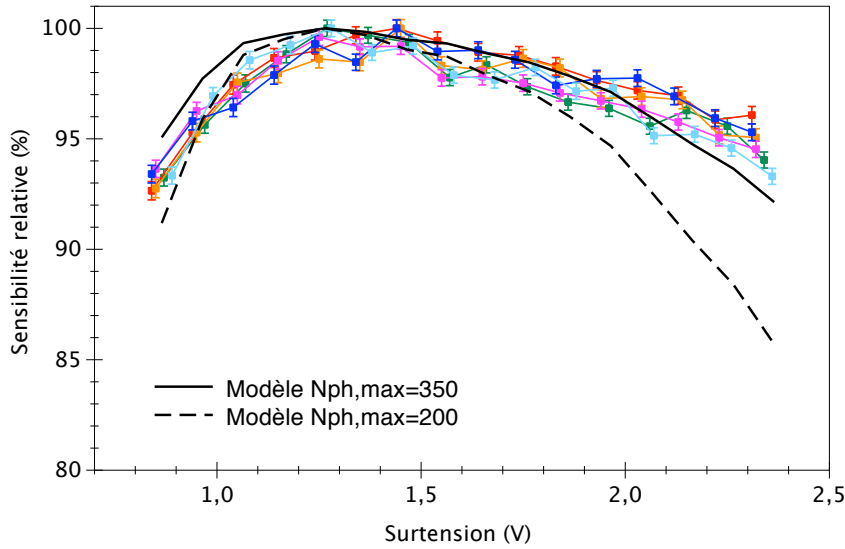


FIGURE 4.45 – Variation relative de la sensibilité  $\beta$  sur les 6 éléments de détection "signal" en fonction de la surtension ( $T=20$  °C). Les courbes noires pleines et pointillées représentent la variation relative de la sensibilité prédite par le modèle analytique pour  $N_{ph,max}=350$  et 200, respectivement.

les spectres  $\beta$  mesurés à la sortie des éléments de détection. Pour comparaison, la variation attendue de la sensibilité en fonction de la surtension pour un nombre maximum de photons incidents de 200 est également représentée sur la figure 4.45. On constate que le modèle analytique reproduit assez fidèlement l'évolution relative expérimentale de la sensibilité. L'écart observé est probablement lié à l'hypothèse du dépôt total de l'énergie du  $\beta$  dans la fibre qui n'est plus vérifiée pour une épaisseur scintillante de 0,5 mm. Ce dépôt partiel déforme le spectre  $\beta$  au niveau des basses énergies, comme le montre la comparaison des spectres des fibres « signal » et « témoin » sur la figure 4.36.

La valeur de la surtension optimale n'est pas modifiée pour une température variant de 20 °C à 36 °C. Comme nous l'avons mis en évidence au chapitre 3 (cf. §3.2.1.3), cette surtension optimale est également normalement indépendante du type de radionucléide utilisé. La valeur de surtension de 1,35 V a donc également été utilisée pour les mesures avec du  $^{18}\text{F}$ .

#### 4.2.3.3 Uniformité de réponse

L'uniformité de la réponse en sensibilité de la sonde dépend en partie de l'uniformité de réponse en énergie des éléments de détection. La réponse en gain des SiPMs utilisés étant très homogène, l'uniformité de la réponse en énergie est principalement liée à l'épaisseur des parties scintillantes des éléments de détection et à la qualité de la fusion, du revêtement optique et du couplage opto-mécanique entre les fibres et les SiPMs. L'uniformité de la réponse en sensibilité a été quantifiée en irradiant de manière uniforme la sonde avec une source de  $^{204}\text{Tl}$ . La figure 4.46 représente la variation relative du nombre d'événements  $\beta$  mesurés au dessus du seuil à 1 Hz pour une surtension optimale des SiPMs ( $\Delta V=1,35$  V et  $T=20$  °C). L'écart-type relatif sur la sensibilité moyenne est de 3,7 %. On constate que la fibre avec la réponse en énergie la plus basse (dernière à droite) ne présente pas une sensibilité significativement inférieure aux autres. Le nombre important de photoélectrons détectés, quelle que soit la fibre, rend en effet la probabilité de détecter un événement  $\beta$  peu



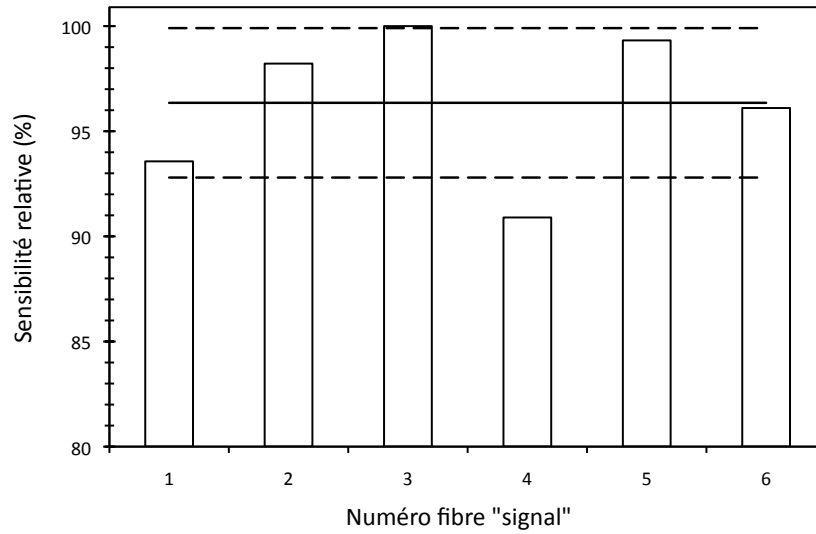


FIGURE 4.46 – Uniformité de la sensibilité  $\beta$  des 6 fibres « signal » de la tête de détection ( $\Delta V=1,35$  V,  $T=20$  °C). La ligne en trait plein correspond à la valeur moyenne de la sensibilité relative. Les lignes en pointillés correspondent à  $+\sigma$  ou  $-\sigma$ .

sensible à des variations, même importantes, de la lumière collectée. La sensibilité absolue de la sonde de comptage sera mesurée au chapitre 5 avec des sources de  $^{18}\text{F}$ .

#### 4.2.3.4 Bruit

Si le bruit de la sonde est dominé aux basses énergies par le bruit d'obscurité du système de photodétection, d'autres sources de bruit peuvent également dégrader le processus de détection des particules  $\beta$  : le bruit de fond  $\gamma$  provenant de l'annihilation des positons

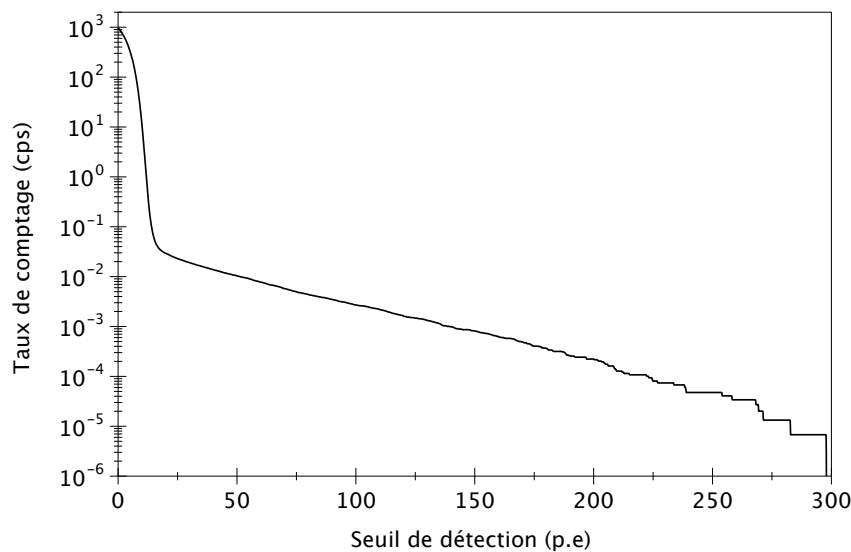


FIGURE 4.47 – Taux de comptage du bruit de fond sur les 6 éléments de détection "signal" de la sonde en fonction du seuil de détection ( $\Delta V=1,35$  V et  $T=20^\circ\text{C}$ ).

dans la matière qui sera examiné au chapitre suivant, le bruit Cerenkov, le bruit lié à l'étanchéité optique de la sonde et celui lié à la radioactivité naturelle de l'environnement et aux rayonnements cosmiques.

Le bruit Cerenkov est principalement généré par l'interaction des rayonnements  $\gamma$  d'annihilation de 511 keV dans la partie claire des éléments de détection. A l'intérieur du cœur des fibres plastiques en polystyrène, le seuil de création de photons par effet Cerenkov est de 146 keV et un électron Compton de 350 keV peut produire environ 40 photons. Malgré la directivité de la création de la lumière Cerenkov, la quantité de photons collectés à la sortie des éléments de détection est donc potentiellement très faible par rapport à la lumière de scintillation. Des mesures réalisées sur le précédent prototype de TRIOP ont montré que le bruit Cerenkov était restreint aux deux premiers photoélectrons [Bogalhas, 2009]. Ce bruit sera donc éliminé facilement par l'application du seuil de détection à 1Hz utilisé pour retirer le bruit d'obscurité. De la même manière, une isolation optique imparfaite de la sonde provoquera, lors de son utilisation à la lumière ambiante, l'apparition d'un bruit d'amplitude très inférieur au seuil de détection à 1Hz, comme cela a été montré lors des travaux précédents [Bogalhas, 2009]. A l'inverse, la distribution du bruit liée à la radioactivité naturelle de l'environnement et aux rayonnements cosmiques, s'étale sur une gamme d'énergie beaucoup plus large. La figure 4.47 illustre la distribution spectrale de la fréquence des différentes composantes du bruit. En deçà d'un seuil de détection de l'ordre de 20 photoélectrons, le bruit d'obscurité est dominant. Au delà, le bruit lié à la radioactivité naturelle devient la composante principale avec une fréquence moyenne sur les 6 éléments de détection "signal" de 0,03 cps. Cette fréquence de bruit définira la limite de détectabilité de notre sonde en l'absence de bruit de fond radioactif (cf. chapitre 5).

## 4.3 Conclusion générale

Ce chapitre a présenté en détail la mise en œuvre des deux premiers prototypes de l'imageur et de la sonde de comptage basés sur l'utilisation de SiPMs. Les performances obtenues sont conformes aux objectifs initiaux définis par les contraintes de la détection per-opératoire des tumeurs, aussi bien en termes de performances spatiales que d'efficacité de détection. La suppression du guide de lumière et l'intégration des photodétecteurs au sein même de la tête de détection de la sonde de comptage ont, par exemple, permis d'augmenter fortement la lumière collectée par rapport au premier prototype de TRIOP et de minimiser ainsi l'influence du bruit d'obscurité sur la sensibilité du détecteur. Nous avons également montré au cours de ce chapitre que le bruit d'obscurité et la forte dépendance des performances des SiPMs en fonction de la température, qui constituent leurs principales limites pour la lecture de la lumière de scintillation, pouvaient être contrôlés à partir d'une caractérisation fine des photodétecteurs et d'un ajustement de leurs paramètres de contrôle.

Le cinquième chapitre de ce mémoire est consacré à l'évaluation des performances de détection des premiers prototypes de l'imageur positon et de la sonde de comptage dans un environnement radioactif plus proche des conditions cliniques. Nous nous intéresserons notamment à la sensibilité des détecteurs et à l'influence du bruit de fond  $\gamma$  sur leurs capacités à détecter de petits résidus tumoraux.



# Chapitre 5

## Évaluation des performances de détection des sondes positon

Le chapitre précédent a présenté les caractéristiques intrinsèques des premiers prototypes de l'imageur et de la sonde de comptage positon. Ce dernier chapitre a pour but d'évaluer les performances de ces sondes dans un contexte radioactif plus proche de celui rencontré dans un environnement clinique. Cette étude préliminaire doit notamment permettre de mesurer la sensibilité  $\beta$  des détecteurs, qui est l'un des paramètres les plus importants pour la localisation de petits foyers tumoraux radiomarqués. L'influence du bruit de fond  $\gamma$  issu de l'annihilation des positons dans les tissus sur la détectabilité de tissus radiomarqués a également été étudiée et l'efficacité de réjection de ce bruit quantifiée. L'ensemble de ces performances sera comparé aux résultats obtenus avec le dernier prototype de la sonde TRIOP et plus généralement avec les différents systèmes de détection per-opérateur positon rapportés dans la littérature.

### 5.1 Le protocole expérimental

L'ensemble des mesures a été réalisé avec des sources non scellées de  $^{18}\text{F}$ -FDG. La température de la sonde de comptage et de l'imageur était réglée à 20 °C. Les deux systèmes étaient placés dans l'obscurité. Seule la première configuration de l'imageur positon a été évaluée au cours de cette étude (fig. 5.1). La géométrie de cette configuration a été définie et optimisée aux chapitres 3 et 4. Elle est constituée par la superposition de deux sous-ensembles de détection placés au contact et basés sur l'utilisation d'une matrice de SiPMs S11829-3344MF (Hamamatsu). Chaque matrice est reliée à une électronique d'acquisition identique dont les caractéristiques ont été présentées au chapitre précédent (cf. §4.1.2.2). Les paramètres de contrôle et d'acquisition de l'imageur et de la sonde de comptage (surtension, algorithme de positionnement et seuil de détection) ont été fixés suite aux résultats de l'étude d'optimisation (cf. §4.1.4.1 et §4.2.3).

#### 5.1.1 Estimation de la sensibilité $\beta$

La sensibilité  $\beta$ , exprimée en cps/kBq ou cps/kBq/mL, représente le rapport entre le taux de comptage mesuré par la sonde et l'activité ou la concentration radioactive de la

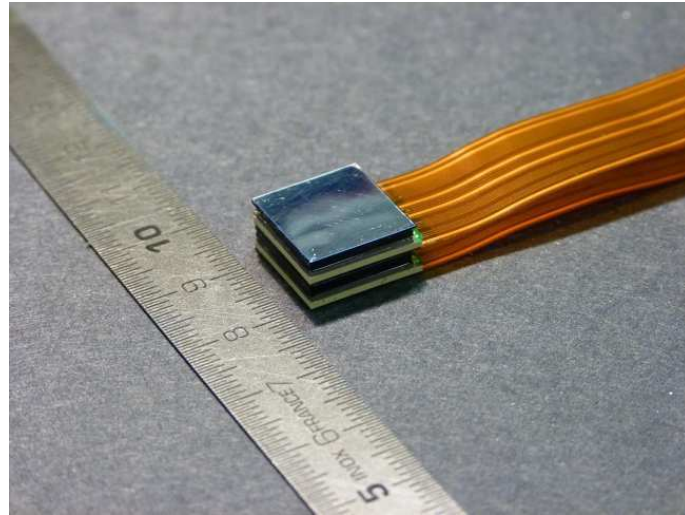


FIGURE 5.1 – Imageur positon constitué par la superposition de deux modules de détection basés sur l'utilisation d'une matrice de SiPMs et d'un scintillateur continu.

source étudiée. Au cours d'un processus de recherche de tissus cancéreux, la sensibilité va définir en grande partie la quantité minimale de tissus tumoraux radiomarqués détectable et la durée de l'acquisition. Pour un détecteur  $\beta$ , la sensibilité dépend de l'efficacité de détection du photodétecteur et de sa surface sensible.

La sensibilité de l'imageur a été mesurée en plaçant un fantôme tissulaire radioactif en gel d'agar au contact du scintillateur. Ce matériau permet de simuler de manière fidèle les propriétés mécaniques d'un tissu. Il est de plus possible de réaliser très facilement des fantômes de formes et de tailles très variées pour modéliser des contextes chirurgicaux différents. Le fantôme est réalisé à partir d'une solution d'eau et de gel d'agar (entre 0,04 et 0,05 g/ml) (A7002, Sigma-Aldrich). Pour cette mesure, le fantôme est préparé sous la forme d'une plaque carrée de 2 cm de côté et 1,3 mm d'épaisseur, couvrant tout le champ de vue de l'imageur. Il est marqué avec une concentration d'activité de 7,6 kBq/ml. Le signal  $\beta$  mesuré par le scintillateur "signal" à partir d'une acquisition d'une heure est nettoyé de la contamination de bruit de fond  $\gamma$  grâce à la méthode de soustraction. La cartographie du facteur de pondération du processus de soustraction correspondant à cette configuration d'irradiation de l'imageur a été calculée en intercalant une plaque de tungstène de 200  $\mu\text{m}$  d'épaisseur entre le fantôme et le scintillateur afin d'obtenir un flux de rayonnement  $\gamma$  pur. Le rapport entre les images de comptage des scintillateurs "signal" et "témoin" mesurées sur une acquisition d'une heure fournit la distribution spatiale du facteur de pondération. Ce facteur a été échantillonné spatialement sur  $21 \times 21$  régions afin de diminuer l'erreur statistique sur son estimation. Le taux de comptage  $\beta$  pur est ensuite mesuré sans la feuille de tungstène après avoir éliminé la contamination  $\gamma$  par soustraction. La sensibilité  $\beta$  est ensuite calculée après correction de la décroissance du  $^{18}\text{F}$ .

La sensibilité  $\beta$  de l'imageur a également été estimée à l'aide d'une source ponctuelle de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Celle-ci est réalisée en évaporant une goutte de  $2\mu\text{l}$  (1,2 kBq) de la solution radioactive sur une feuille de mylar de 13  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. La source ponctuelle est placée au centre du champ de vue de l'imageur et son activité est mesurée sur plusieurs périodes de décroissance du  $^{18}\text{F}$ . La contamination  $\gamma$  est déterminée et soustraite en utilisant un protocole analogue à celui utilisé pour la source étendue. L'évolution temporelle du taux de comptage  $\beta$  est déterminée à partir d'acquisitions successives de 2 minutes. Après correction de la

décroissance du  $^{18}\text{F}$ , la sensibilité  $\beta$  est calculée à partir du nombre de coups détecté dans une région d'intérêt (ROI) centrée sur l'image de la source ponctuelle de manière à contenir 95 % des événements. La source ponctuelle a également permis de quantifier l'influence de l'épaisseur de tissus interposés sur la détectabilité d'une lésion tumorale. La sensibilité est mesurée en intercalant des feuilles de plastique de  $100\text{ }\mu\text{m}$  entre la source et le scintillateur "signal" (densité de  $1,05\text{ g/cm}^3$ ).

La sensibilité de la sonde de comptage a été estimée de la même manière que pour l'imageur. Une source étendue carrée en gel d'agar de  $2\text{ cm}$  de côté et  $1,3\text{ mm}$  d'épaisseur marquée avec une concentration de  $87\text{ kBq/ml}$  de  $^{18}\text{F}$ -FDG est centrée et positionnée au contact des fibres de détection de la sonde. Le protocole d'acquisition et la procédure de réjection du bruit de fond  $\gamma$  sont identiques à ceux utilisés pour l'imageur. Le taux de comptage sur les six fibres « signal » est mesuré séquentiellement avec des acquisitions individuelles de 5 minutes sur plusieurs périodes de décroissance du  $^{18}\text{F}$ . La sensibilité de la sonde de comptage n'a pas été déterminée avec une source ponctuelle en raison de la difficulté à centrer précisément cette source sur l'un des éléments de détection.

### 5.1.2 Limite de détection

L'estimation de la sensibilité des sondes positons et la connaissance du bruit de détection (cf. §4.1.4.3 et §4.2.2.2) permet de quantifier la limite basse de détection de nos dispositifs dans le cas très favorable où il n'y a pas de bruit d'origine biologique (pas de fixation non-spécifique du traceur). La limite de détection est la plus petite valeur moyenne du taux de comptage net (corrigé du bruit de fond), témoin de la présence d'une source radioactive, liée à un risque de  $k\%$  d'affirmer à tort que l'échantillon ne contient pas de radioactivité alors qu'il en contient. L'expression mathématique de la limite de détection  $L_d$  associée à un risque de non-détection de  $2,5\%$  est donnée par l'équation [Currie, 1968] :

$$L_d = 5,54 \frac{\sqrt{B}}{T} \quad (5.1)$$

avec  $B$  le nombre de coups moyen du bruit de fond mesuré pendant un temps d'acquisition  $T$ . Connaissant la sensibilité  $S$  du détecteur (en cps/kBq ou cps/kBq/ml), on en déduit l'activité minimale détectable (en kBq ou kBq/ml) :

$$A_d = 5,54 \frac{\sqrt{B}}{ST} \quad (5.2)$$

Dans le cas de la sonde de comptage,  $S$  est mesuré avec une source étendue et  $B$  est donc estimé en sommant le bruit de fond mesuré sur les 6 fibres "signal" pendant un temps d'acquisition  $T$ . Pour l'imageur, l'activité minimale détectable est déterminée à partir des mesures de  $S$  en cps/kBq/ml (source étendue) et en cps/kBq (source ponctuelle). Dans le premier cas,  $B$  correspond au nombre d'événements de bruit de fond mesuré sur l'ensemble du champ de vue de l'imageur. Dans le second cas,  $B$  est mesuré en intégrant sur une image de bruit les événements appartenant à une ROI de position et de taille identiques à celles utilisées autour de l'image de la source ponctuelle pour mesurer la sensibilité.

### 5.1.3 Mesure de la résolution spatiale

Par rapport à la résolution spatiale intrinsèque mesurée avec des sources collimatées, la résolution globale de l'imageur déterminée à l'aide de sources non scellées est dégradée par l'émission isotropique des positons et par leur parcours dans les tissus environnants la source (parcours moyen supérieur à 2mm pour un positon d'énergie maximale 633 keV émis par le  $^{18}\text{F}$ ). Cette résolution globale a été mesurée en utilisant une source ponctuelle de  $^{18}\text{F}$ -FDG obtenue en évaporant une goutte de 0,2  $\mu\text{l}$  de la solution radioactive sur une feuille de mylar de 13  $\mu\text{m}$  d'épaisseur (activité de 920 Bq et diamètre de 0,7 mm). La résolution est définie comme la moyenne de la largeur à mi hauteur de la fonction gaussienne (FWHM) ajustée sur les profils de l'image de la source en X et Y. Cette largeur à mi-hauteur est corrigée de la taille de la source. La variation de la résolution spatiale en fonction de la profondeur de la source ponctuelle dans les tissus a également été quantifiée. Comme la résolution spatiale d'un système discret dépend de la taille de ses éléments de détection, la résolution spatiale de la sonde de comptage peut être estimée avec une assez grande précision à 3,2 mm. Elle n'a donc pas été estimée expérimentalement.

### 5.1.4 Influence du bruit de fond gamma et efficacité de la méthode de réjection

La géométrie de la tête de détection utilisée dans notre sonde de comptage est proche de celle des précédentes versions de la sonde TRIOP. L'efficacité de la réjection du bruit de fond  $\gamma$  de ces sondes ayant été évaluée de manière exhaustive au cours de précédents travaux [Bogalhas, 2009; Bonzom, 2006], notre étude s'est focalisée ici sur l'imageur per-opérateur. Le fantôme radioactif utilisé pour modéliser l'influence du bruit de fond  $\gamma$  sur la détectabilité des lésions et quantifier l'efficacité de sa réjection avec la méthode de soustraction est réalisé en gel d'agar. Ce gel est mis en forme dans un moule en téflon de 5 cm de diamètre et 8 mm de haut. Au centre du moule est placé un plot de 3,5 mm de diamètre et 1,5 mm de hauteur. Après démoulage, ce plot forme un puits qui peut être rempli de gel radiomarké pour modéliser un résidu tumoral (15 mg de tissus) (fig. 5.2). Le reste du fantôme simule les tissus sains. Trois fantômes différents ont été réalisés : 1) fantôme sans bruit de fond non-spécifique (seule la tumeur est radiomarkée, 2) fantôme sans tumeur et 3) tumeur et tissus sains sont radiomarkés avec des concentrations différentes de traceur. La concentration de la radioactivité dans le cylindre tumoral est de 110 kBq/ml et de 13,7 kBq/ml dans les tissus sains, soit un rapport de fixation de 8.

L'efficacité de réjection de l'imageur caractérise sa capacité à s'affranchir du bruit de fond  $\gamma$  provenant des zones d'accumulation non-spécifique. Elle est définie comme la différence relative entre les ratios du nombre de particules  $\gamma$  et de particules  $\beta$  détectées avec et sans la méthode de réjection par soustraction :

$$\epsilon_{rej} = 1 - \left( \frac{N_{\gamma, rej}}{N_{\beta, rej}} \right) \left( \frac{N_{\beta}}{N_{\gamma}} \right) \quad (5.3)$$

avec  $N_{\gamma, rej}$  et  $N_{\beta, rej}$ , les taux de comptage  $\gamma$  et  $\beta$  mesurés avec la méthode de réjection, et  $N_{\gamma}$  et  $N_{\beta}$  ceux mesurés sans. Une efficacité de 1 correspond à une réjection parfaite du

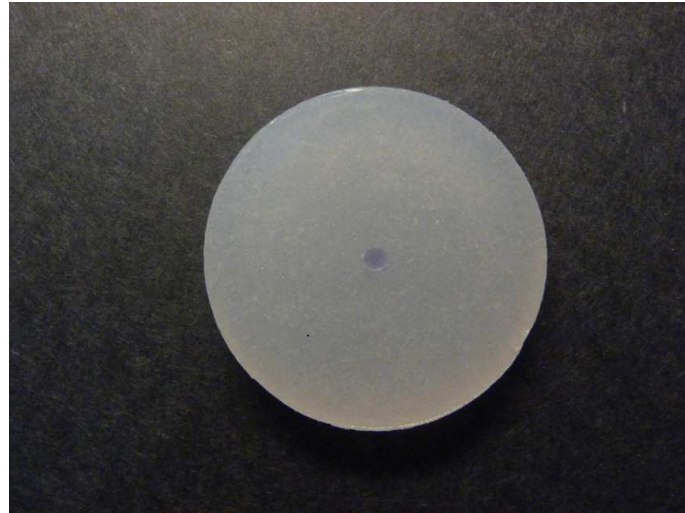


FIGURE 5.2 – *Fantôme radioactif en gel d'Agar avec cylindre central de 3,5 mm de diamètre et 2 mm de profondeur.*

bruit de fond  $\gamma$ .

Pour mesurer cette efficacité de réjection, le troisième fantôme (tumeur et tissus sains radiomarqués) est placé au contact du détecteur et une acquisition de 30 min est réalisée. L'image obtenue avec le scintillateur "signal" inclut les composantes  $\beta$  et  $\gamma$  provenant du fantôme. Une seconde acquisition de 30 min est ensuite réalisée en plaçant une plaque de 200  $\mu\text{m}$  de tungstène entre le fantôme et le détecteur pour mesurer uniquement la composante du bruit de fond  $\gamma$ . La composante  $\beta$  est obtenue en soustrayant les taux de comptage obtenus avec et sans la plaque de tungstène. Les taux de comptage  $N_\gamma$  et  $N_\beta$  sont mesurés en sommant le nombre de coups détectés dans une ROI définie autour de l'image du cylindre de 3,5 mm. La taille de cette région est définie à partir de l'image de la composante  $\beta$  du premier fantôme simulant uniquement la tumeur, de manière à contenir 95 % des événements détectés. De la même manière que précédemment, cette composante  $\beta$  est obtenue en soustrayant les images obtenues successivement avec et sans la plaque de tungstène. Les taux de comptage  $N_{\gamma, rej}$  et  $N_{\beta, rej}$  sont mesurés en suivant le même protocole, mais en appliquant la méthode de soustraction. La cartographie du facteur de pondération est déterminée en utilisant le second fantôme, qui modélise la plaie opératoire en l'absence de tissus tumoraux. Une plaque de tungstène de 200  $\mu\text{m}$  est placée entre ce fantôme et le détecteur et une acquisition d'une heure est réalisée. Les facteurs de pondération sont calculés à partir du rapport entre les images de comptage des scintillateurs "signal" et "témoin" échantillonnés sur  $21 \times 21$  régions.

### 5.1.5 Capacité de détection de petits foyers tumoraux

La capacité de l'imageur à détecter de petits foyers tumoraux dans un environnement bruyant a été quantifiée de manière préliminaire en déterminant le rapport signal-sur-bruit du résidu tumoral (TNR pour Tumor-on-Noise Ratio). Celui-ci est défini comme le nombre d'écart type calculé dans la différence entre le comptage mesuré dans une zone de l'image suspectée correspondre à une tumeur  $S_{tumeur}$  et celui mesurée dans une zone associée à une



région saine  $S_{normal}$  :

$$TNR = \frac{S_{tumeur} - S_{normal}}{\sqrt{\sigma_{S_{tumeur}}^2 + \sigma_{S_{normal}}^2}} \quad (5.4)$$

où  $S_{tumeur}$  est déterminé en sommant le nombre de coups dans une ROI centrée sur l'image de la tumeur obtenue avec le troisième fantôme (tumeur et tissus sains).  $S_{normal}$  est mesuré avec une ROI de position et de taille identiques placée sur l'image du second fantôme (tissus sains). Avant de calculer le TNR, les comptages mesurés sur chaque image sont corrigés pour simuler une procédure chirurgicale réaliste incluant de vraies concentrations des radiotraceurs et un temps d'acquisition fini compatible avec la durée de l'intervention. Nous avons simulé un temps d'acquisition de 1 minute et une concentration dans la tumeur de 6,29 kBq/ml observée dans le cas de gliomes de haut grade marqués à la  $^{18}\text{F}$ -Choline. [DeGrado et al., 2001; Shinoura et al., 1997]. Le seuil de détectabilité de la tumeur a été fixé à un TNR de 2 qui correspond à une bonne probabilité de détection [Barber et al., 1989].

## 5.2 Les performances de détection

### 5.2.1 Sensibilité $\beta$ et activité minimale détectable

La figure 5.3 montre la décroissance linéaire du taux de comptage  $\beta$  mesurée par l'imageur en fonction de l'activité de la source ponctuelle sur environ 13 périodes de décroissance du  $^{18}\text{F}$ . La pente de la droite nous permet de remonter à la sensibilité de l'imageur qui est de 340 cps/kBq (12,6 cps/nCi) pour un seuil de détection de 22 phe, appliqué pour réduire

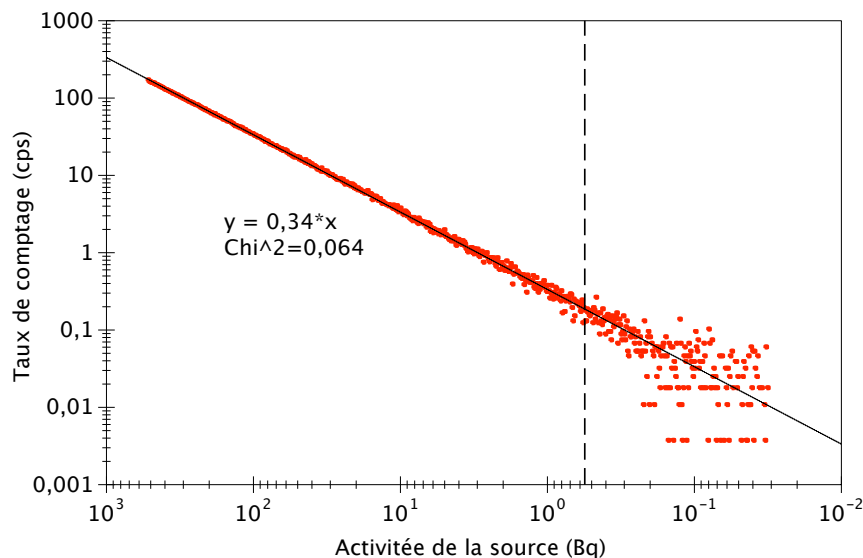


FIGURE 5.3 – Taux de comptage net (corrigé du bruit de fond) mesuré par l'imageur en fonction de l'activité de la source ponctuelle de  $^{18}\text{F}$ -FDG. L'ajustement linéaire sur la courbe permet de remonter à la sensibilité de l'imageur. Chaque point correspond à une acquisition de 2 minutes. La courbe en pointillé correspond à la limite de détection.

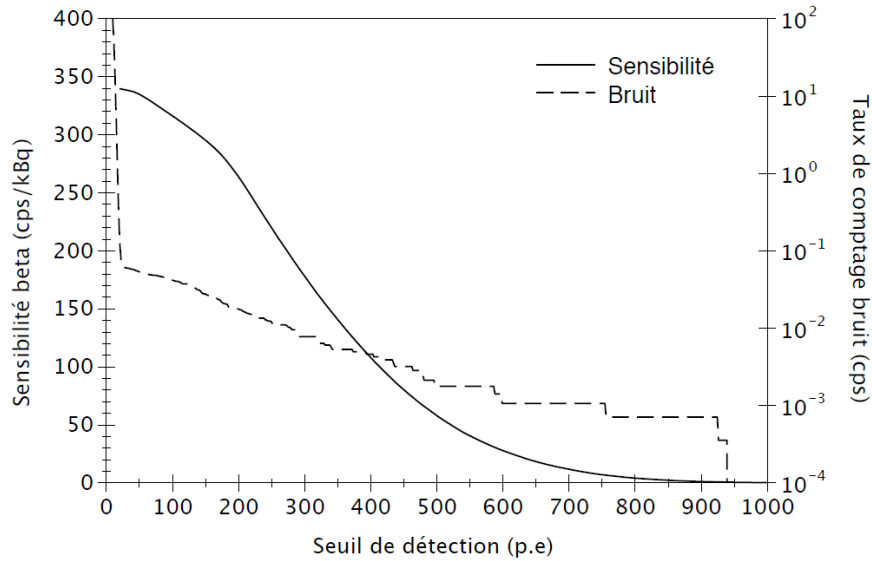


FIGURE 5.4 – Sensibilité et bruit de l’imageur en fonction du seuil de détection (source étendue de  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $T=20\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

le bruit du détecteur à une fréquence moyenne de 0,07 cps sur tout le champ de vue (cf. §4.1.4.3). La variation de la sensibilité en fonction du seuil de détection est représentée sur la figure 5.4 et comparée à la fréquence du bruit sur tout le champ de vue pour le même seuil. La sensibilité mesurée avec une source ponctuelle isotropique placée au contact de la surface sensible du détecteur dépend principalement de son efficacité de détection. Un détecteur idéal avec une efficacité de détection  $\beta$  de 100 % présente une sensibilité limite proche de 500 cps/kBq si on inclut son efficacité géométrique (50 % des événements  $\beta$  sont émis dans la direction opposée à l’imageur). En tenant compte du rapport d’embranchement de l’émission de positon du  $^{18}\text{F}$ , la limite physique de la sensibilité est de 484 cps/kBq. La sensibilité de notre imageur est donc associée à une efficacité de détection des particules  $\beta$  émises par une source de  $^{18}\text{F}$  d’environ 70 %. Une part très importante de la non-détection des événements est en fait imputable au phénomène d’absorption et de rétrodiffusion des particules dans le revêtement optique recouvrant le scintillateur. Pour estimer ce phénomène, nous avons réalisé une série de simulations sous GATE. Une source ponctuelle de  $^{18}\text{F}$  est placée au contact du revêtement réfléchissant. Pour s’affranchir des problèmes de collection de lumière et de détection par le SiPM, seule l’énergie déposée dans le scintillateur a été mesurée. Deux configurations ont été évaluées. La première modélise le détecteur tel qu’il est, avec un revêtement spéculaire de 65  $\mu\text{m}$  d’épaisseur, une couche de graisse optique de 50  $\mu\text{m}$  et un scintillateur de 500  $\mu\text{m}$ . La seconde configuration est associée à un revêtement optique de 1  $\mu\text{m}$  et une couche de graisse optique de 100 nm, afin de supprimer l’effet du revêtement sur l’absorption et la rétrodiffusion des particules. Les spectres obtenus sont présentés sur la figure 5.5. On observe une diminution du nombre d’événements détectés sur tout le spectre et principalement pour les basses énergies lorsque l’épaisseur du revêtement optique augmente. La perte importante dans les basses énergies s’explique par le fait que la probabilité de rétrodiffusion et le pouvoir d’arrêt dans le revêtement diminuent avec l’énergie du positon. La perte d’événements mesurée entre les deux configurations est d’environ 39 % ce qui est un supérieur aux 30% de pertes de sensibilité mesurées expérimentalement. Cet écart est imputable à une modélisation imparfaite de l’épaisseur de graisse optique, donnée difficile à mesurer et qui est probablement plus fine dans le cas de la mesure. Ces simulations

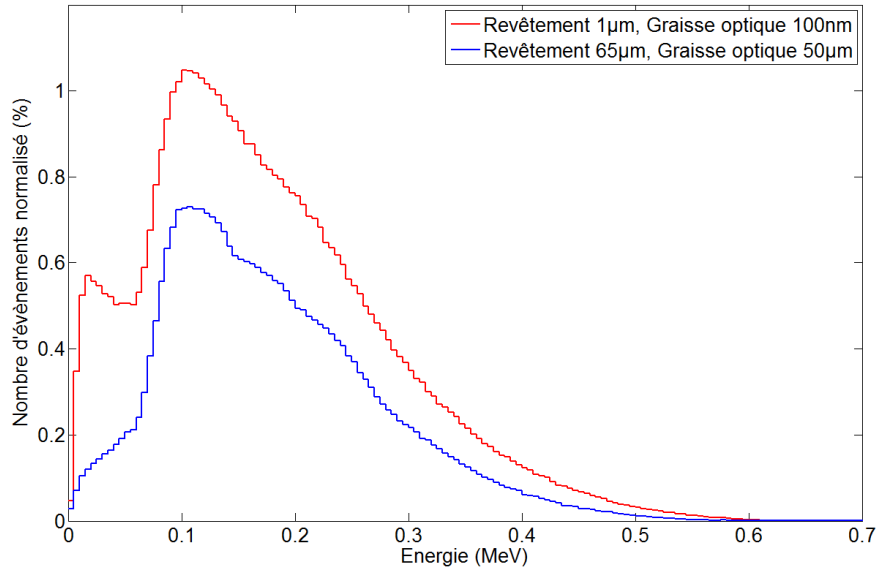


FIGURE 5.5 – Spectres en énergie d’une source de  $^{18}\text{F}$  simulés pour différentes épaisseurs de scintillateur, de revêtement optique et de graisse optique. Les spectres sont normalisés par le nombre total de positons émis par la source.

illustrent donc l’effet important du revêtement optique sur la sensibilité  $\beta$  et l’importance d’optimiser la nature et l’épaisseur de la fenêtre d’entrée. Les simulations démontrent aussi que l’efficacité de détection de l’imageur pour les événements  $\beta$  qui déposent de l’énergie dans le scintillateur est vraisemblablement plus proche des 100% que des 70% mesurés en ne tenant pas compte des phénomènes d’absorption et de rétrodiffusion dans le revêtement optique.

La sensibilité  $\beta$  mesurée avec une source étendue dépend de l’efficacité de détection du détecteur, mais également de son champ de vue utile. Elle est ainsi directement reliée à la capacité de la sonde à détecter des lésions radiomarquées. Pour notre imageur, nous mesurons une sensibilité de 16,3 cps/kBq/ml à un seuil de 22 photoélectrons (figure 5.4). A ce seuil correspondant à un bruit de 0,07 cps sur tout le champ de vue, l’activité minimale détectable par l’imageur pendant un temps d’acquisition de 1 minute est de 0,6 Bq pour la source ponctuelle et de 12 Bq/ml pour la source étendue. L’activité minimale détectable sans bruit de fond d’origine biologique atteint son minimum pour un seuil de 40 photoélectrons (0,5 Bq) pour la source ponctuelle et 28 photoélectrons (11 Bq/ml) pour la source étendue.

L’épaisseur du tissu interposé entre la source et le détecteur affecte fortement la sensibilité en raison du faible parcours des positons dans les tissus. La figure 5.6 représente la sensibilité  $\beta$  mesurée en fonction de la distance entre la source ponctuelle et le détecteur, avec et sans feuilles de plastique interposées. Pour une épaisseur de tissu de 500  $\mu\text{m}$ , la sensibilité est de 46 cps/kBq, soit une perte d’environ 85 % par rapport à la valeur au contact. Ce résultat illustre à la fois la très forte sélectivité spatiale du système mais aussi les pertes supplémentaires de sensibilité associées à l’usage d’une housse stérile en bloc opératoire.

La mesure de sensibilité en fonction du seuil de détection pour la sonde de comptage est présentée sur la figure 5.7. La sensibilité sur l’ensemble des 6 éléments de détection est

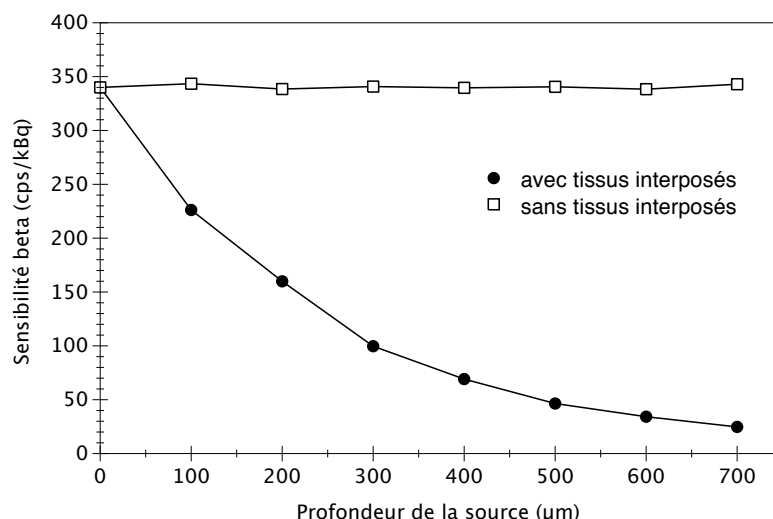


FIGURE 5.6 – Sensibilité  $\beta$  de l'imageur en fonction de la profondeur de la source avec et sans tissus interposés (source ponctuelle de  $^{18}\text{F}$ -FDG).

de 5,15 cps/kBq/ml à un seuil moyen de 10,5 photoélectrons correspondant à un bruit de détection moyen de 1 cps sur chaque élément de détection. A un seuil de 20 photoélectrons associé à un bruit de 0,03 cps sur l'ensemble du détecteur, la sensibilité est de 4,7 cps/kBq/ml. L'écart type relatif entre la sensibilité des différentes fibres « signal » est de 4,5 %. On retrouve la même uniformité de réponse en sensibilité mesurée au chapitre 4 (cf. §4.2.3.3). L'activité minimale détectable pendant un temps d'acquisition de 1 minute est respectivement de 138 Bq/ml et 26,2 Bq/ml à un seuil de 10,5 et 20 photoélectrons. L'activité minimale détectable sans bruit de fond d'origine biologique atteint son minimum pour un seuil de 40 photoélectrons (23,2 Bq/ml)

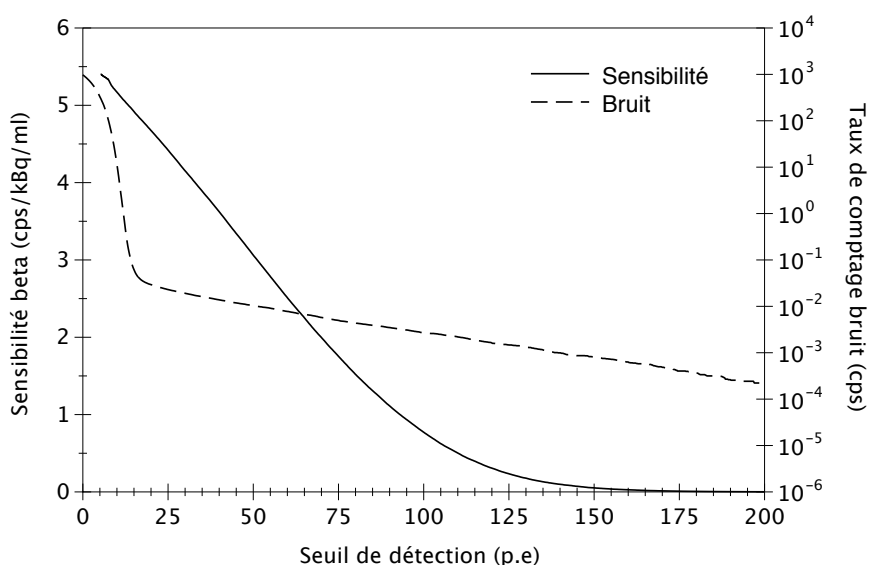


FIGURE 5.7 – Sensibilité  $\beta$  et bruit de la sonde de comptage en fonction du seuil de détection (source étendue de  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $T=20\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Ces différents résultats illustrent les avantages et les limites de la détection associés aux radiotraceurs émetteurs  $\beta$  : une sensibilité très élevée, deux à trois ordres de grandeur supérieure à celle des systèmes de détection  $\gamma$ , mais une localisation limitée à des tumeurs situées à une profondeur inférieure au parcours moyen des particules  $\beta$  émises. Comme nous l'avons déjà discuté au premier chapitre, la détection  $\beta$  est donc un outil complémentaire de la détection  $\gamma$ . La première permet d'atteindre des activités minimales détectables très faibles et donc de réaliser un contrôle très précis de l'ablation d'une tumeur. À l'inverse, la seconde est capable de localiser des lésions tumorales situées en profondeur. En fonction du protocole chirurgical visé, l'association des deux méthodes pourra être envisagée.

En comparant les résultats obtenus pour la sonde de comptage avec la sensibilité du précédent prototype de TRIOP, qui possède exactement les mêmes surfaces utiles, on constate un gain de sensibilité de plus de 60% (5,15 cps/kBq/ml contre 3,3 cps/kBq/ml) [Bogalhas, 2009; Bogalhas et al., 2009]. L'efficacité de détection de ce prototype basé sur l'utilisation d'un guide de lumière couplé à un photomultiplicateur multi-anodes était de 52 %. On en déduit donc une sensibilité de détection pour le nouveau prototype de l'ordre de 80%. Comme prévu, cette forte amélioration est due à la suppression du guide de lumière et dans une moindre mesure à l'efficacité de détection plus élevée du SiPM par rapport au PMMA qui permettent d'augmenter très significativement la probabilité de détection des événements  $\beta$  de basse énergie, malgré la présence d'un bruit d'obscurité élevé. La sensibilité de l'imageur positon (340 cps/kBq) est comparable à celle des meilleurs dispositifs dédiés à la détection per-opératoire de particules  $\beta$  rapportés dans la littérature (Tableau 1.5) : 350 cps/kBq pour la sonde développée par Lauria sur la base d'une matrice pixélisée de silicium [Lauria et al., 2007] et 360cps/kBq pour celle développée par Heckathorne à partir d'un réseau de SiPMs [Heckathorne et al., 2008].

### 5.2.2 Résolution spatiale de l'imageur

La résolution spatiale de l'imageur positon varie de 0,95 mm FWHM pour une source ponctuelle de  $^{18}\text{F}$ -FDG placée au contact jusqu'à 1,25 mm FWHM lorsque la profondeur dans les tissus augmente jusqu'à 500  $\mu\text{m}$  (fig. 5.8). La résolution augmente d'environ 40  $\mu\text{m}$  tous les 100  $\mu\text{m}$  de plastique. Cette faible dégradation est liée à l'absorption des particules  $\beta$  dans les tissus qui limite l'augmentation de l'angle solide de détection lorsque la distance entre la source et le détecteur s'accroît (fig. 5.8). La forte absorption est observable sur la figure 5.8 par la baisse très importante du nombre d'événements détectés lorsque l'épaisseur de tissus interposés entre le détecteur et la source augmente. Les capacités d'imagerie de la sonde sont illustrées sur la figure 5.9 qui montre l'image de trois sources ponctuelles de  $^{18}\text{F}$ -FDG (diamètre moyen de 0,7 mm) espacées de 5 mm et placées au contact du détecteur.

### 5.2.3 Efficacité de la réjection du bruit de fond $\gamma$

Le flux de rayonnements  $\gamma$  de 511 keV généré par l'annihilation des positons dans les tissus produit un signal parasite qui réduit le rapport signal sur bruit du processus de détection par rapport à l'accumulation réelle du radiotraceur dans les lésions tumorales [Piert et al., 2007, 2008; Strong et al., 2008]. Dans certaines configurations anatomiques (tumeurs proches de zones de fixation naturelles du radiotraceur), ce bruit est un obstacle majeur à la

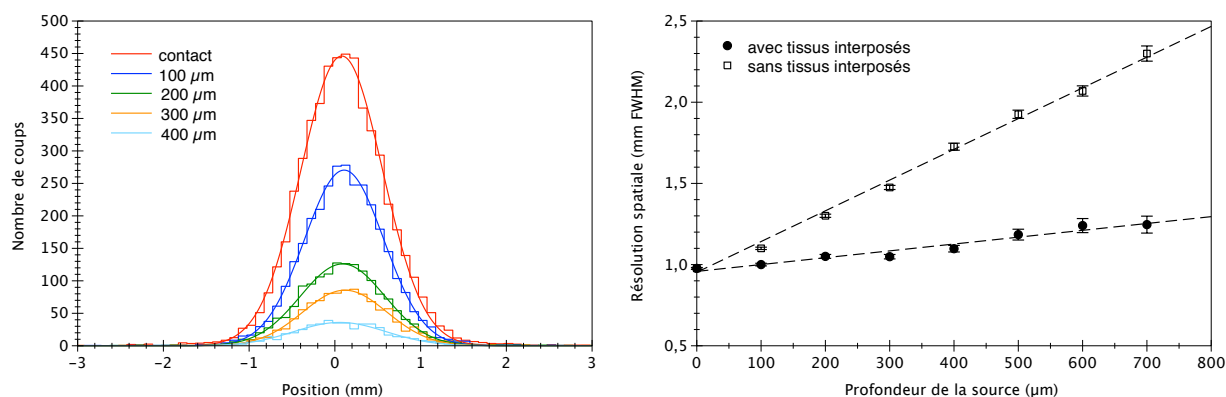


FIGURE 5.8 – Profils de la source ponctuelle en fonction de sa profondeur dans les tissus (gauche). Résolution spatiale (FWHM) de l'imageur en fonction de la profondeur de la source avec et sans tissus interposés (source ponctuelle de  $^{18}\text{F}$ -FDG) (droite).

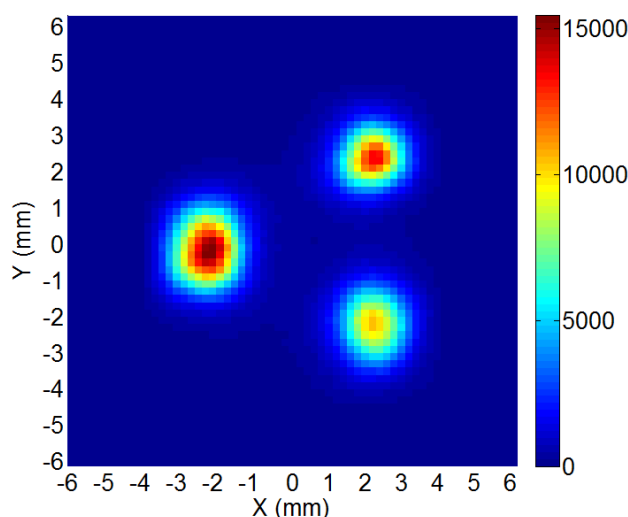


FIGURE 5.9 – Image de trois points source de 330 Bq de  $^{18}\text{F}$ -FDG espacés de 5 mm (durée d'acquisition de 6 heures)

détection de petits foyers tumoraux. L'influence du bruit de fond  $\gamma$  est illustrée sur la figure 5.10 qui montre le spectre mesuré par le scintillateur "signal" avec le fantôme sans bruit de fond non-spécifique (uniquement la tumeur) et celui avec la tumeur et une accumulation non-spécifique du traceur dans les tissus sains. Dans chaque configuration, la contamination  $\gamma$  est estimée en insérant la plaque de tungstène de 0,2 mm entre le fantôme et le scintillateur. Dans le premier cas, la contamination  $\gamma$  est faible (moins de 15% du signal total) et une méthode de réjection n'est pas nécessaire. Le flux  $\gamma$  incident étant dû uniquement à la source du signal positon, la faible sensibilité intrinsèque du scintillateur plastique pour des  $\gamma$  de haute-énergie suffit à rejeter le bruit de fond. En présence d'une accumulation non-spécifique du traceur, la contamination augmente très fortement (plus de 48% du signal total) puisque le volume source dont sont issus des  $\gamma$  d'annihilation est beaucoup plus important. Cette contamination va augmenter pour des rapports de fixation tumeur/tissus sains plus faibles et surtout pour des volumes de la source  $\gamma$  plus importantes. Dans ces conditions, une méthode de réjection active du bruit de fond est donc indispensable.

La mise en œuvre de la méthode de réjection par soustraction est présentée sur la figure

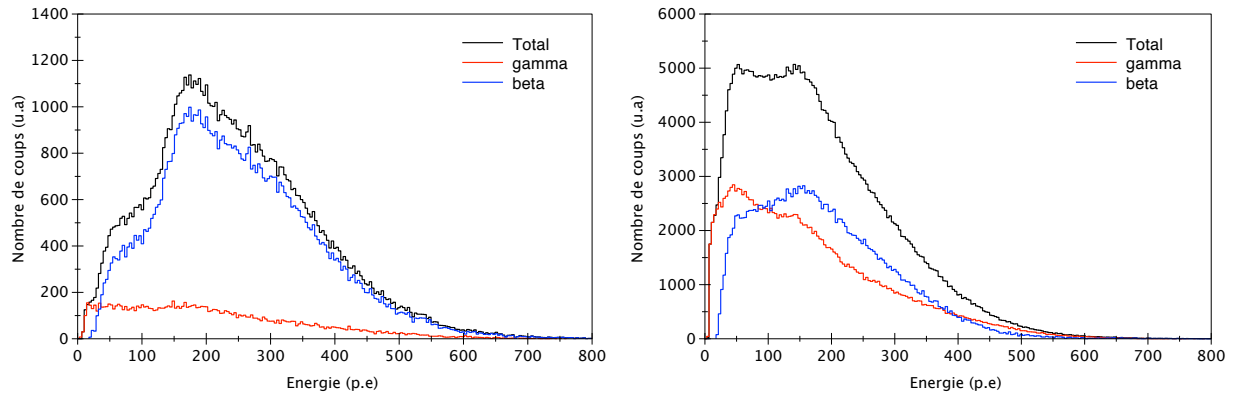


FIGURE 5.10 – Contributions des événements  $\beta$  et  $\gamma$  par rapport au nombre total d'événements détectés pour deux géométries de fantôme : cylindre tumoral enfoui dans un environnement sans fixation non-spécifique du radiotracer (gauche) et cylindre tumoral enfoui dans un environnement avec une fixation non-spécifique (ratio tumeur/tissus sains de 8) (droite)

5.11 qui montre les images obtenues avec les scintillateurs "signal" et "témoin" pour le fantôme modélisant la tumeur et les tissus sains (rapport de fixation de 8) et la cartographie du facteur de pondération estimée à partir de la mesure avec le fantôme modélisant uniquement les tissus sains. L'efficacité de réjection de la méthode de soustraction est de 85 % pour un seuil en énergie de 22 photoélectrons. Ce résultat correspond à une augmentation du rapport moyen des taux de comptage  $\beta$  sur  $\gamma$  détectés de 1,5 sans méthode de réjection, à 9,5 après réjection. L'efficacité de la réjection est illustrée sur la figure 5.12 qui représente les profils de l'image de la tumeur de 3,5 mm enfouie dans des tissus sains radiomarqués obtenues avec et sans soustraction du bruit de fond  $\gamma$ . La moyenne des rapports pic/vallée des profils passe de 3,1 à 6,9 lorsque la méthode de soustraction est appliquée. Ce rapport pic/vallée est calculé en comparant le profil de l'image du fantôme avec tumeur et tissus sains et du fantôme uniquement avec des tissus sains, obtenus avec et sans application de la méthode de réjection. En effet, la taille limitée du détecteur, l'élargissement de l'image de la tumeur lié à la résolution de l'imageur et les effets de distorsion à sa périphérie ne permettent pas au profil de la tumeur de converger complètement vers l'activité des tissus sains. On constate que ce profil se superpose parfaitement au profil du signal  $\beta$  pur obtenu après soustraction du bruit de fond  $\gamma$  mesuré avec la plaque de tungstène (fig. 5.12). La valeur du rapport pic/vallée obtenue après soustraction est également proche du ratio réel du rapport des concentrations utilisées dans la tumeur et dans les berges des tissus sains ce qui n'est pas le cas lorsqu'aucune méthode de réjection n'est appliquée. La méthode de réjection par soustraction est donc efficace.

La valeur mesurée de l'efficacité de réjection de 85% est comparable à celles obtenues par d'autres sondes positons utilisant soit, la méthode de coïncidence avec des détecteurs phoswich [Levin et al., 1997] soit, une méthode identique de correction par soustraction [Levin et al., 1997; Raylmann, 2000]. L'écart observé par rapport à une réjection parfaite de 100 % est dû à l'influence de l'activité  $\gamma$  provenant de la tumeur. La cartographie du facteur de pondération associé à la méthode de soustraction est en effet déterminée à partir du fantôme des tissus sains et ne tient donc pas compte de la contribution de la tumeur. Cette variation du ratio du nombre d'événements  $\gamma$  détectés par les scintillateurs "signal" et "témoin" avec la distribution du bruit de fond  $\gamma$  est une limite intrinsèque de la méthode de

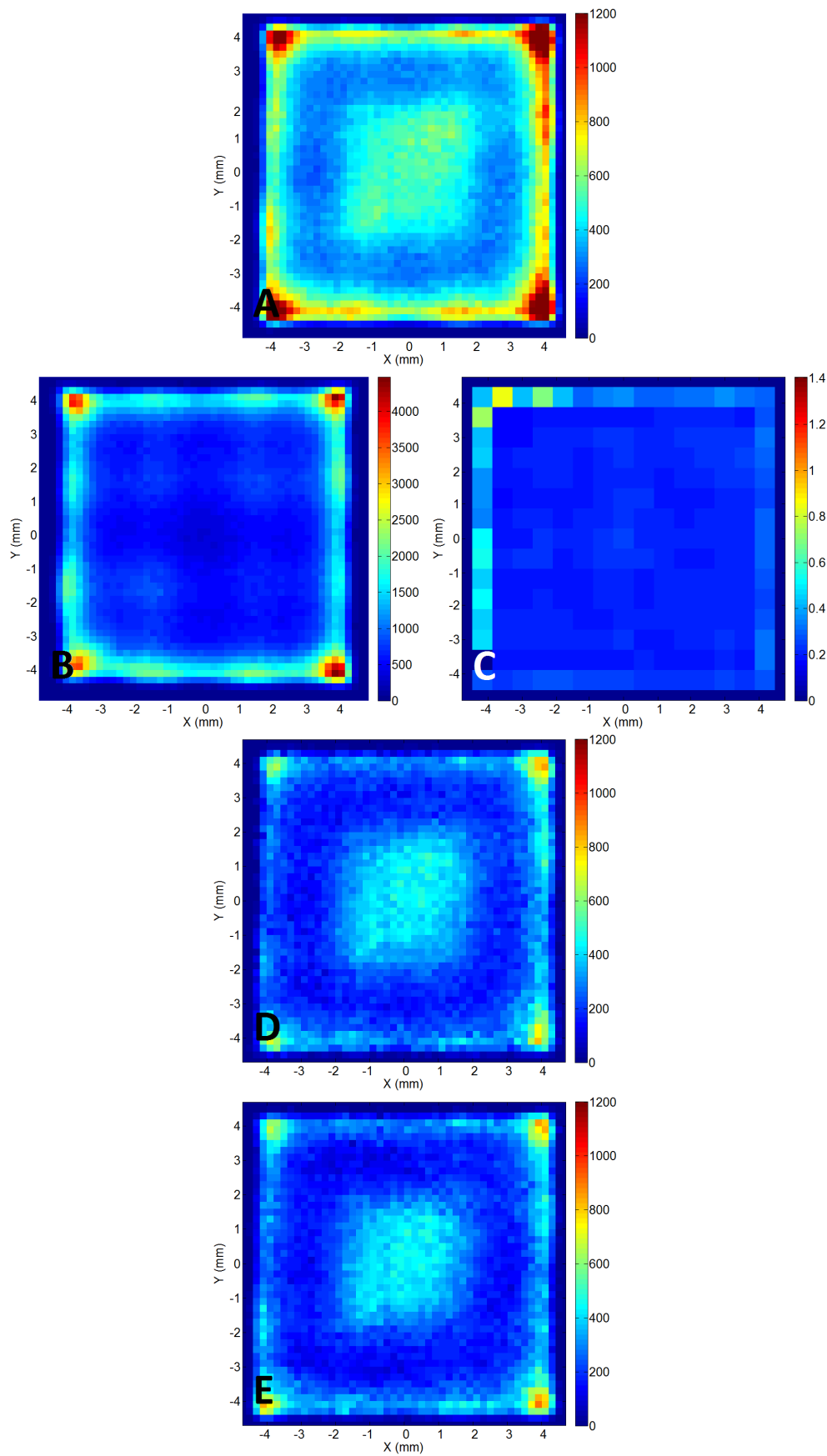


FIGURE 5.11 – Procédé de réjection du bruit de fond  $\gamma$  par soustraction : l'image du scintillateur "signal" (A) est soustraite par l'image du scintillateur "témoin" (B) multipliée par la cartographie du facteur de pondération (C). On obtient une image nettoyée de la contamination  $\gamma$  (D). Cette image est comparée à l'image associée au signal  $\beta$  pur (E) obtenue en soustrayant les images du fantôme avec ou sans plaque de tungstène. La valeur moyenne du facteur de pondération est de 0,24



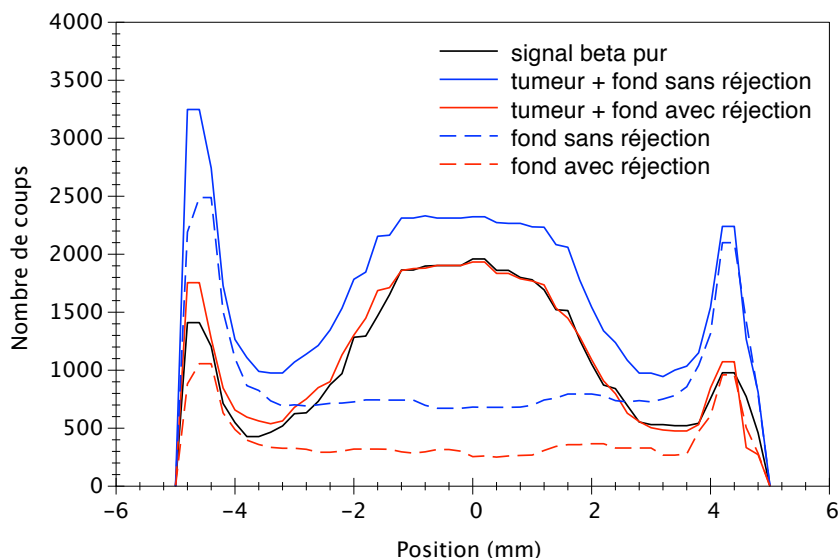


FIGURE 5.12 – Profils du fantôme de la tumeur enfouie dans des tissus sains et du fantôme avec uniquement les tissus sains (concentration de  $^{18}\text{F}$ -FDG dans la tumeur de 110 kBq/ml, rapport de fixation tumeur/tissus sains de 8). Les images sont obtenues avec et sans la méthode de réjection par soustraction du bruit de fond  $\gamma$ . Le profil correspondant au signal  $\beta$  pur de référence est obtenu en soustrayant les images du fantôme avec et sans plaque de tungstène.

réjection par soustraction. L'erreur est maximale lorsque le ratio de fixation du traceur entre la tumeur et les tissus sains est favorable, ce qui est le cas dans notre étude. En contrepartie, le signal  $\beta$  provenant de la tumeur étant important, cette faible erreur sur la réjection  $\gamma$  a très peu d'influence sur la visibilité de la tumeur, comme on peut le voir sur les figures 5.11 et 5.12. Lorsque le ratio tumeur/tissus sains diminue, l'efficacité de la méthode de réjection se rapproche de 100 %.

#### 5.2.4 Détectabilité de petits foyers tumoraux

Le rapport signal-sur-bruit mesuré pour la tumeur de 3,5 mm de diamètre marquée avec une concentration de  $^{18}\text{F}$ -FDG de 6,29 kBq/ml dans la tumeur et une durée d'acquisition de 1 min est de 11,5 lorsque la méthode de soustraction du bruit de fond  $\gamma$  est appliquée. Le seuil de détectabilité de la tumeur de 2 est donc largement dépassé pour un temps d'acquisition de une minute. Le temps d'acquisition minimal pour atteindre ce seuil est de 2 s. En fixant le temps d'acquisition à une minute et le rapport de fixation tumeur/tissus sains à 8, l'imageur serait capable de détecter une tumeur de 3,5 mm de diamètre (15 mg) avec une concentration du traceur d'environ 200 Bq/ml. La forte sensibilité de l'imageur et sa capacité à rejeter efficacement le bruit de fond  $\gamma$  permettent donc de localiser des résidus tumoraux de très petites tailles. Ces résultats préliminaires peuvent être comparés à ceux obtenus sur des fantômes tumoraux avec des systèmes TEP cliniques [Pierr et al., 2007; Raylman et al., 1999]. Ces études ont montré que le diamètre minimal des tumeurs pouvant être détectées au cours d'un examen TEP corps entier était de l'ordre de 8 mm (300 mg) avec un rapport de fixation du  $^{18}\text{F}$ -FDG de 10. Cette limite de détection est contrainte par la sensibilité des tomographes, mais aussi par l'effet de volume partiel qui se traduit par une perte d'activité apparente des lésions de petites tailles à cause de la résolution

spatiale limitée de l'imageur (une partie de l'activité dans la structure d'intérêt est détectée à l'extérieur de la structure et inversement). La sensibilité de notre imageur per-opératoire est très supérieure à celle des systèmes TEP (34 % contre moins de 10 %). La résolution spatiale est également significativement améliorée (1 mm contre environ 5 mm) ce qui limite l'effet de volume partiel. Ces deux améliorations conjointes permettent d'atteindre des performances de détection en terme de quantité minimale de tissus tumoral détectable très supérieures à celles des systèmes d'imagerie externe actuellement disponibles.

### 5.2.5 Conclusion

Les performances des deux nouveaux systèmes de détection per-opératoire ont été caractérisées à partir d'une étude préliminaire sur des fantômes de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Conformément aux résultats attendus, l'utilisation des SiPMs permet d'améliorer significativement la sensibilité de la sonde de comptage par rapport au précédent prototype utilisant un guide de lumière (5,15 cps/kBq/ml contre 3,3 cps/kBq/ml), tout en optimisant évidemment sa compacité et son ergonomie. L'optimisation de la collection de la lumière de scintillation obtenue grâce au couplage direct entre le scintillateur et le photodétecteur se répercute également sur la sensibilité de l'imageur positon, qui est comparable à celles obtenues avec les meilleures sondes développées jusqu'à présent (340 cps/kBq ou 16,3 cps/kBq/ml). Par ailleurs, la très bonne efficacité de réjection de la méthode de soustraction (85 %) permet de s'affranchir presque totalement de l'influence du bruit de fond  $\gamma$ . L'étude sur un fantôme radioactif simulant la présence d'une petite tumeur enfouie dans un bruit de fond  $\gamma$  modélisant la fixation non-spécifique du traceur dans les tissus sains a enfin montré que l'imageur était capable de localiser avec une résolution de l'ordre du millimètre une tumeur de 3,5 mm de diamètre (15 mg) pour un temps d'acquisition d'une minute et une fixation du traceur réaliste (6,29 kBq/ml dans la tumeur et un rapport de fixation de 8). Ces résultats préliminaires prometteurs doivent toutefois être confirmés par une étude plus approfondie avant de pouvoir conclure sur l'intérêt clinique potentiel de ces deux nouvelles sondes  $\beta$  per-opératoire : variation du rapport de fixation du traceur, modélisation d'une distribution du bruit de fond plus réaliste, influence de la variation de la distribution spatiale du bruit de fond sur le processus de réjection et donc sur la détectabilité des tumeurs.



# Conclusion générale et perspectives

Dans le cadre de la prise en charge des tumeurs cancéreuses, la chirurgie tient un rôle central pour l'évaluation du stade de la maladie et son contrôle local par exérèse. L'objectif est de réaliser une ablation de la masse tumorale la plus complète possible, pour éviter les récives, tout en épargnant au maximum les tissus sains. Les techniques d'imagerie qui permettent de guider le chirurgien dans la localisation précise des tissus cancéreux prennent aujourd'hui une place de plus en plus prépondérante dans la stratégie thérapeutique contre le cancer. Parmi ces techniques, la chirurgie radioguidée connaît un essor important depuis une vingtaine d'année. Les méthodes utilisées se focalisent essentiellement sur la détection de radiotraceurs émetteurs de rayonnements  $\gamma$ . Toutefois, grâce au développement récent de nouveaux radiopharmaceutiques dédiés à la tomographie par émission de positons, la détection directe de particules chargées dans un cadre per-opératoire suscite un intérêt croissant. Cette modalité permet en effet d'améliorer la sensibilité et le rapport signal sur bruit de la détection de tissus situés en surface, ce qui en fait un outil particulièrement adapté au contrôle des berges de la cavité opératoire lors d'une chirurgie d'exérèse. L'utilisation conjointe de sondes de détection  $\gamma$  pour le repérage des tissus en profondeur et de sondes  $\beta$  pour la définition précise des marges de la résection des lésions tumorales apparaît donc comme une combinaison prometteuse. Le contexte opératoire de la détection  $\beta$ , qui nécessite que la sonde soit placée au contact des tissus opérés, dans des cavités souvent étroites, impose toutefois de fortes contraintes de compacité sur l'instrumentation utilisée, ce qui a longtemps limité le développement de cette technique.

Un nouveau type de photodétecteur, le SiPM, s'impose aujourd'hui comme le détecteur de choix pour le développement de sondes per-opératoires positon. Il allie en effet des performances de détection comparables à celles des photomultiplicateurs basés sur la technologie du vide alliées à une grande versatilité et des dimensions très réduites. Dans ce contexte, l'objectif de mon travail de thèse était d'évaluer les potentialités des SiPMs pour le développement d'une nouvelle génération de sondes de détection per-opératoire de positons. L'approche instrumentale proposée s'appuie sur le développement de deux sondes complémentaires, un compteur et un imageur. L'imageur est destiné au contrôle de la cavité opératoire, tandis que la sonde de comptage, conçue pour être couplée directement à l'outil d'exérèse, permet de guider le chirurgien vers les tissus tumoraux préalablement identifiés et de réaliser leur excision avec précision.

La première partie de ma thèse a été consacrée à une étude de caractérisation de différents types de SiPMs afin d'évaluer leurs performances et leurs contraintes d'utilisation pour la détection de positons. Notre étude s'est ainsi principalement focalisée sur le bruit d'obscurité et le bruit corrélé des SiPMs ainsi que sur la sensibilité de leurs performances à la température, qui constituent les deux principaux obstacles à l'utilisation de ce photodétecteur

dans un contexte opératoire. Nos résultats ont montré qu'il est possible de compenser les effets de la température par un ajustement fin de la tension d'alimentation des SiPMs. Ceci permet de s'affranchir d'un système de refroidissement qui aurait fortement diminué la compacité des sondes. A partir de ces mesures, un modèle analytique a été développé pour décrire la sensibilité  $\beta$  d'un ensemble de détection constitué d'un SiPM couplé à un scintillateur. Ce modèle nous a permis de déterminer les caractéristiques du SiPM le plus adapté au développement d'une sonde de comptage optimisée en terme de sensibilité. Une série de simulations Monte-Carlo a également été mise en place afin de déterminer les caractéristiques géométriques de la tête de détection de l'imageur offrant les meilleures performances en termes de résolution spatiale, de distorsion et de réjection du bruit de fond  $\gamma$  d'annihilation.

Au terme de cette phase d'étude préliminaire, les premiers prototypes de la sonde de comptage et de l'imageur miniaturisé ont été développés. La sonde de comptage associe un ensemble de fibres claires et scintillantes à un réseau de SiPMs. Par rapport au premier prototype de cette sonde de comptage développé au laboratoire sur la base d'un photomultiplicateur multi-anodes couplé à la tête de détection via un guide de lumière, notre étude a montré que l'association directe du scintillateur au photodétecteur offrait un gain considérable de la lumière collectée et donc une amélioration significative de la sensibilité (de 3,3 à 5,15 cps/kBq/ml). Au delà de la sensibilité, l'utilisation des SiPMs, qui permet donc de s'affranchir du guide de lumière, améliore aussi l'ergonomie de la sonde, qui était l'une des contraintes à l'utilisation du premier prototype en bloc opératoire. Parallèlement, deux configurations de l'imageur miniaturisé ont été développées en intégrant un dispositif de réjection du bruit de fond  $\gamma$  basé sur la soustraction du signal détecté par deux scintillateurs, l'un sensible aux rayonnements  $\gamma$  et aux particules  $\beta$  et l'autre uniquement au bruit de fond  $\gamma$ . La première configuration est constituée de deux matrices de SiPMs couplées chacune à un scintillateur continu en plastique et en GSO. La seconde configuration, qui doit optimiser encore davantage la compacité du détecteur et réduire son coût, n'utilise qu'une seule matrice de SiPMs qui lit la lumière de scintillation provenant d'un scintillateur plastique continu et d'un scintillateur pixelisé en LYSO. La discrimination des événements provenant des deux scintillateurs est basée sur l'analyse de la distribution de la lumière sur le photodétecteur. La caractérisation des deux prototypes a montré qu'il était possible d'atteindre une résolution spatiale moyenne sur tout le champ de vue inférieure au millimètre et une très faible distorsion, sauf à la périphérie de l'imageur. Ces performances sont de plus insensibles à la température grâce au développement d'un système d'ajustement en temps réel de la tension d'alimentation de la matrice asservi à la température ressentie par l'imageur. L'évaluation de la première configuration de l'imageur sur des fantômes radioactifs de  $^{18}\text{F}$ -FDG a également montré que la sensibilité de notre prototype (340 cps/kBq ou 16,3 cps/kBq/ml) était comparable aux meilleurs dispositifs  $\beta$  développés jusqu'à présent. Cette sensibilité élevée associée à une bonne efficacité de réjection du bruit de fond  $\gamma$  (85 %) permettent de détecter facilement des résidus tumoraux de très petite taille (15 mg) pour des activités et des rapports de fixation du radiotraceur rencontrés dans la littérature et des temps d'acquisition compatibles avec la pratique chirurgicale.

Si les résultats obtenus au cours de cette thèse ont permis de valider les concepts de détection retenus et de montrer qu'ils répondaient aux objectifs initiaux imposés par la détection per-opératoire en termes de performances et de compacité, de nombreux développements sont encore nécessaires pour aboutir à des sondes totalement opérationnelles

dans un contexte chirurgical. Concernant la sonde, dont la sensibilité dépend fortement de l'amplitude du bruit corrélé (diaphonie optique et afterpulses) qui limite la détection des bas niveaux de lumière, l'implémentation de nouveaux types de SiPMs utilisant des mécanismes de réduction de ce bruit (tranchée, double jonction) devra être étudiée (cf. chapitre 1). Concernant l'imageur, le futur prototype devra intégrer un champ de détection plus grand de l'ordre de 4 à 5 cm<sup>2</sup>, plus adapté à une exploration rapide de la cavité opératoire. Les efforts instrumentaux devront être focalisés sur la diminution de la distorsion à la périphérie de l'imageur qui réduit son champ de vue utile. Pour dépasser la limite de la méthode de positionnement par barycentrage, qui interdit la reconstruction d'un événement au delà d'un demi-pixel de la périphérie, plusieurs solutions sont envisageables. La première consiste à utiliser des matrices avec des SiPMs plus petits pour obtenir un échantillonnage plus fin de la distribution de lumière de scintillation et ainsi réaliser une meilleure reconstruction de la position d'interaction. Il est également souhaitable d'investiguer de nouveaux algorithmes de reconstruction, basés par exemple sur des méthodes de maximum de vraisemblance ou de réseaux de neurones. Une étude plus poussée sur les traitements à appliquer au signal devrait également permettre d'améliorer l'uniformité de la discrimination des scintillateurs pour la configuration de l'imageur n'utilisant qu'une seule matrice. À terme, si une discrimination parfaite était obtenue, cette configuration présenterait l'intérêt d'une plus grande compacité que le modèle avec deux matrices et d'un nombre de voies à gérer plus faible.

Au delà des améliorations techniques, la phase d'évaluation devra également être approfondie. L'augmentation du champ de vue du futur prototype permettra tout d'abord d'étendre la diversité des études sur les fantômes tissulaires en se rapprochant de la réalité clinique (inhomogénéité de la distribution du bruit de fond  $\gamma$ , différents rapports de fixation tumeurs/tissus sains, ...). Ces évaluations devront être renforcées par une étude préclinique sur un modèle tumoral animal (vraisemblablement murin) afin d'appréhender l'influence de plusieurs paramètres *in vivo*, comme le sang, sur la détection. L'objectif de l'ensemble de ces évaluations sera évidemment de quantifier les performances individuelles de la sonde de comptage et de l'imageur dans un contexte opératoire, mais aussi d'étudier leur complémentarité au cours d'une phase de recherche et d'exérèse de foyers cancéreux. Enfin, la disponibilité de ces nouveaux prototypes de sondes positon ouvrira également la porte à des études sur l'intérêt de leur utilisation conjointe avec des sondes de comptage  $\gamma$ .



# Annexe A

## Modèle de sensibilité $\beta$

La sensibilité de l'ensemble scintillateur-SiPM dépend de sa capacité à détecter les événements  $\beta$  de basse énergie qui sont susceptibles d'être supprimés dans le processus d'élimination du bruit d'obscurité du SiPM. La sensibilité correspond donc à la proportion des événements  $\beta$  générant à la sortie de l'ensemble scintillateur-SiPM un signal  $R$  de charge supérieure au seuil de détection  $n_{pe,t}$ . On a donc :

$$S_\beta = \sum_{n_{pe}=n_{pe,t}}^{\infty} R \quad (\text{A.1})$$

$R$  peut être défini comme la somme :

$$R = \sum_{n_{ph}=1}^{n_{ph,max}} N(n_{ph})M(n_{ph}) \quad (\text{A.2})$$

où  $N(n_{ph})$  est la distribution normalisée du nombre de photon  $n_{ph}$  émis par le scintillateur suite à l'absorption des particules  $\beta$  et  $M(n_{ph})$  la distribution de charge obtenue en sortie du SiPM pour une impulsion lumineuse de  $n_{ph}$  photons incidents. Pour faciliter la description, nous utiliserons par la suite la transformée de fourrier notée  $\mathcal{F}$  et la transformée inverse  $\mathcal{F}^{-1}$ .

$M$  est décrit par Balagura et al. [Balagura et al., 2006] comme la convolution du spectre de piédestal  $P$  correspondant au bruit électronique et du signal  $L(n_{ph})$  produit par le SiPM en réponse à l'impulsion lumineuse soit :

$$\mathcal{F}(M(n_{ph})) = \mathcal{F}(P)\mathcal{F}(L(n_{ph})) \quad (\text{A.3})$$

En considérant que la distribution du nombre de photons détectés par le SiPM est poissonnienne, on a alors :

$$\mathcal{F}(L(n_{ph})) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{e^{-n_{ph}\varepsilon} n_{ph}\varepsilon^n}{n!} \mathcal{F}(K)^n = \exp\left(n_{ph}\varepsilon(\mathcal{F}(K) - 1)\right) \quad (\text{A.4})$$

où  $\varepsilon$  est l'efficacité de détection du SiPM et  $K$  la réponse en charge du SiPM lorsqu'un photon est détecté. Pour tenir compte de la diaphonie optique entre cellules du SiPM, on peut approximer  $\mathcal{F}(K)$  par :



$$\mathcal{F}(K) = \frac{\mathcal{F}(Q) + \alpha\mathcal{F}(Q)^2 + \dots + \alpha^{k-1}\mathcal{F}(Q)^k + \dots}{1 + \alpha + \dots + \alpha^{k-1} + \dots} = \mathcal{F}(Q) \frac{1 - \alpha}{1 - \alpha\mathcal{F}(Q)} \quad (\text{A.5})$$

où  $\alpha$  est la probabilité de diaphonie optique et  $Q$  la distribution de charge correspondant au déclenchement d'une cellule unique. On considère dans ce modèle que la probabilité qu'une décharge primaire déclenche  $k$  cellules secondaires décroît de manière exponentielle comme  $\alpha^{k-1}$ . En intégrant (A.5), (A.4), (A.3) et (A.2) dans (A.1) on obtient alors :

$$S_\beta = \sum_{n_{pe}=n_{pe,t}}^{\infty} \mathcal{F}^{-1} \left( \sum_{n_{ph}=1}^{n_{ph,max}} N(n_{ph}) \mathcal{F}(P) \exp \left( n_{ph} \varepsilon \frac{\mathcal{F}(Q) - 1}{1 - \alpha\mathcal{F}(Q)} \right) \right) \quad (\text{A.6})$$

# Bibliographie

- Adams, G. P. and Weiner, L. M. [2005], ‘Monoclonal antibody therapy of cancer’, *Nature biotechnology* **23**(9), 1147–1157.
- Adams, S. and Baum, R. [2000], ‘Intraoperative use of gamma-detecting probes to localize neuroendocrine tumors.’, *The quarterly journal of nuclear medicine : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) and the International Association of Radiopharmacology (IAR)* **44**(1), 59.
- Alam, M. S., Kasagi, K., Misaki, T., Miyamoto, S., Iwata, M., Iida, Y. and Konishi, J. [1998], ‘Diagnostic value of technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile (99mtc-mibi) scintigraphy in detecting thyroid cancer metastases : A critical evaluation’, *Thyroid* **8**, 1091–1100.
- Alex, J., Weaver, D., Fairbank, J., Rankin, B. and Krag, D. [1993], ‘Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma’, *Surgical oncology* **2**(5), 303–308.
- Anfimov, N., Chirikov-Zorin, I., Dovlatov, A. and Zerrouk, F. [2011], ‘Novel micropixel avalanche photodiodes (mapd) with super high pixel density’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **628**(1), 369 – 371. VCI 2010, Proceedings of the 12th International Vienna Conference on Instrumentation,.
- Anger, H. O. [1958], ‘Scintillation camera’, *Review of Scientific Instruments* **29**(1), 27–33.
- Balagura, V., Danilov, M., Dolgoshein, B. and Tikhomirov, I. [2006], ‘Study of scintillator strip with wavelength shifting fiber and silicon photomultiplier’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **564**(1), 590 – 596.
- Barber, H., Barrett, H., Woolfenden, J., Myers, K. and Hickernell, T. [1989], ‘Comparison of in vivo scintillation probes and gamma cameras for detection of small, deep tumours’, *Physics in medicine and biology* **34**(6), 727.
- Barranger, E., Kerrou, K., Petegnief, Y., David-Montefiore, E., Cortez, A. and Daraï, E. [2005], ‘Laparoscopic resection of occult metastasis using the combination of fdg-positron emission tomography/computed tomography image fusion with intraoperative probe guidance in a woman with recurrent ovarian cancer’, *Gynecologic Oncology* **96**(1), 241 – 244.
- Barrett, H. H., Hunter, W. C., Miller, B. W., Moore, S. K., Chen, Y. and Furenlid, L. R. [2009], ‘Maximum-likelihood methods for processing signals from gamma-ray detectors’, *Nuclear Science, IEEE Transactions on* **56**(3), 725–735.
- Behbahaninia, M., Martirosyan, N. L., Georges, J. and Preul, M. C. [2013], ‘Intraoperative fluorescent imaging of intracranial tumors : A review’, *Clinical neurology and neurosurgery* **115**, 517–528.

- Benitez, P. R., Keisch, M. E., Vicini, F., Arthur, D. et al. [2007], ‘Five-year results : the initial clinical trial of mammosite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early-stage breast cancer’, *The American Journal of Surgery* **194**(4), 456–462.
- Benouaich-Amiel, A., Simon, J. M. and Delattre, J. Y. [2005], ‘Concomitant radiotherapy with chemotherapy in patients with glioblastoma.’, *Bulletin du Cancer* **92**, 1065–1072.
- Bhanot, Y., Rao, S. and Parmeshwaran, R. V. [2007], ‘Radio-guided neurosurgery (rgns) : early experience with its use in brain tumour surgery’, *British Journal of Neurosurgery* **21**(4), 382–388.
- Blanco, R. T., Ojala, R., Kariniemi, J., Perälä, J., Niinimäki, J. and Tervonen, O. [2005], ‘Interventional and intraoperative MRI at low field scanner – a review’, *European journal of radiology* **56**(2), 130–142.
- Bogalhas, F. [2009], Développement d’une sonde positon per-opératoire pour la localisation et l’excision des tumeurs cérébrales, PhD thesis, Paris-sud XI.
- Bogalhas, F., Charon, Y., Duval, M.-A., Lefebvre, F., Palfi, S., Pinot, L., Siebert, R. and Ménard, L. [2009], ‘Development of a positron probe for localization and excision of brain tumours during surgery’, *Physics in Medicine and Biology* **54**(14), 4439.
- Bonanno, G., Finocchiaro, P., Pappalardo, A., Billotta, S., Cosentino, L., Belluso, M., Mauro, S. D. and Occhipinti, G. [2009], ‘Precision measurements of photon detection efficiency for SiPM detectors’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **610**(1), 93 – 97. New Developments In Photodetection NDIP08, Proceedings of the Fifth International Conference on New Developments in Photodetection.
- Bonzom, S. [2006], Développement et caractérisation d’une sonde radiosensible dédiée à l’assistance au traitement chirurgical des tumeurs cérébrales, PhD thesis.
- Bonzom, S., Ménard, L., Pitre, S., Duval, M. A., Siebert, R., Palfi, S., Pinot, L., Lefebvre, F. and Charon, Y. [2007], ‘An intraoperative beta probe dedicated to glioma surgery : Design and feasibility study’, *Nuclear Science, IEEE Transactions on* **54**(1), 30–41.
- Bosio, C., Gentile, S., Kuznetsova, E. and Meddi, F. [2008], ‘First results of systematic studies done with silicon photomultipliers’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **596**(1), 134 – 137. Proceedings of the 8th International Conference on Large Scale Applications and Radiation Hardness of Semiconductor Detectors,.
- Boswell, C. A. and Brechbiel, M. W. [2007], ‘Development of radioimmunotherapeutic and diagnostic antibodies : an inside-out view’, *Nuclear Medicine and Biology* **34**(7), 757 – 778.
- Britvitch, I., Johnson, I., Renker, D., Stoykov, A. and Lorenz, E. [2007], ‘Characterisation of geiger-mode avalanche photodiodes for medical imaging applications’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **571**(1–2), 308 – 311. Proceedings of the 1st International Conference on Molecular Imaging Technology, EuroMedIm 2006,.
- Busca, P., Peloso, R., Fiorini, C., Gola, A., Eckhardt, R., Hermenau, K., Lechner, P., Soltau, H. and Strüder, L. [2010], ‘Silicon drift photodetector arrays for the HICAM gamma camera’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **624**(2), 282 – 285. New Developments in Radiation Detectors, Proceedings of the 11th European Symposium on Semiconductor Detectors, 11th European Symposium on Semiconductor Detectors.

- Butte, P. V., Mamelak, A. N., Nuno, M., Bannykh, S. I., Black, K. L. and Marcu, L. [2011], ‘Fluorescence lifetime spectroscopy for guided therapy of brain tumors’, *NeuroImage* **54**, **Supplement 1**(0), S125 – S135. International Brain Mapping; Intraoperative Surgical Planning Society (IBMISPS)2009 Supplement.
- Buzhan, P., Dolgoshein, B., Filatov, L., Ilyin, A., Kantzerov, V., Kaplin, V., Karakash, A., Kayumov, F., Klemin, S., Popova, E. and Smirnov, S. [2003], ‘Silicon photomultiplier and its possible applications’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **504**(1–3), 48 – 52. Proceedings of the 3rd International Conference on New Developments in Photodetection,.
- Buzhan, P., Dolgoshein, B., Filatov, L. and Teshima, M. [2006], ‘Large area silicon photomultipliers : Performance and applications’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **567**(1), 78 – 82. Proceedings of the 4th International Conference on New Developments in Photodetection, Beaune 2005, Fourth International Conference on New Developments in Photodetection.
- Buzhan, P., Dolgoshein, B., Ilyin, A., Kantserov, V., Kaplin, V., Karakash, A., Pleshko, A., Popova, E., Smirnov, S., Volkov, Y. et al. [2001], ‘An advanced study of silicon photomultiplier’, *ICFA Inst. Bull* **21**, 28.
- Buzhan, P., Dolgoshein, B., Ilyin, A., Kaplin, V., Klemin, S., Mirzoyan, R., Popova, E. and Teshima, M. [2009], ‘The cross-talk problem in SiPMs and their use as light sensors for imaging atmospheric cherenkov telescopes’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **610**(1), 131 – 134. New Developments In Photodetection NDIP08, Proceedings of the Fifth International Conference on New Developments in Photodetection.
- Cabanas, R. M. [1977], ‘An approach for the treatment of penile carcinoma’, *Cancer* **39**(2), 456–466.
- Caccia, M., Badano, L., Berst, D. and Zalewska, A. [2006], ‘The SUCIMA project : A status report on high granularity dosimetry and proton beam monitoring’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **560**(1), 153 – 157. Proceedings of the 13th International Workshop on Vertex Detectors, VERTEX 2004, 13th International Workshop on Vertex Detectors.
- Callier, S., Taille, C. D., Martin-Chassard, G. and Raux, L. [2012], ‘Easiroc, an easy & versatile readout device for SiPM’, *Physics Procedia* **37**, 1569–1576.
- Cassinello, N., Ortega, J. and Lledo, S. [2009], ‘Intraoperative real-time 99mtc-sestamibi scintigraphy with miniature gamma camera allows minimally invasive parathyroidectomy without iophth determination in primary hyperparathyroidism’, *Langenbeck’s Archives of Surgery* **394**(5), 869–874.
- Chabert, C. [1988], Contribution à l’étude de nouveaux détecteurs pour l’imagerie en médecine nucléaire., PhD thesis, Thèse CEA-LETI.
- Choo-Smith, L.-P., Edwards, H., Endtz, H. P., Kros, J., Heule, F., Barr, H., Robinson, J., Bruining, H. and Puppels, G. [2002], ‘Medical applications of raman spectroscopy : from proof of principle to clinical implementation’, *Biopolymers* **67**(1), 1–9.
- Choong, W.-S. and Holland, S. [2012], ‘Back-side readout silicon photomultiplier’, *Electron Devices, IEEE Transactions on* **59**(8), 2187–2191.

- Civantos, F. J., Gomez, C., Duque, C., Pedroso, F., Goodwin, W. J., Weed, D. T., Arnold, D. and Moffat, F. [2003a], ‘Sentinel node biopsy in oral cavity cancer : correlation with pet scan and immunohistochemistry’, *Head & neck* **25**(1), 1–9.
- Civantos, F. J., Gomez, C., Duque, C., Pedroso, F., Goodwin, W. J., Weed, D. T., Arnold, D. and Moffat, F. [2003b], ‘Sentinel node biopsy in oral cavity cancer : Correlation with pet scan and immunohistochemistry’, *Head and Neck* **25**(1), 1–9.
- Clinthorne, N., Cochran, E., Huh, S. S., Kagan, H., Lacasta, C., Linhart, V., Piert, M., Mikuz, M., Smith, S., Studen, A. and Weilhammer, P. [2011], ‘Initial tumor imaging results in rats with a beta imaging probe based on silicon pad detectors’.
- Cohen, A. M., Martin Jr, E. W., Lavery, I., Daly, J., Sardi, A., Aitken, D., Bland, K., Mojzisik, C. and Hinkle, G. [1991], ‘Radioimmunoguided surgery using iodine 125 b72. 3 in patients with colorectal cancer’, *Archives of surgery* **126**(3), 349.
- Cohn, D. E., Hall, N. C., Povoski, S. P., Seamon, L. G., Farrar, W. B. and Jr., E. W. M. [2008], ‘Novel perioperative imaging with 18F-FDG PET/CT and intraoperative 18F-FDG detection using a handheld gamma probe in recurrent ovarian cancer’, *Gynecologic Oncology* **110**(2), 152 – 157.
- Colton, C. and Hardy, J. [1983], ‘Evaluation of a sterilizable radiation probe as an aid to the surgical treatment of osteoid osteoma’, *J Bone Joint Surg* **65**(Supl A), 1019–1022.
- Cornelio, A., Gasperini, F., Meo, S. L., Lanconelli, N., Moehrs, S., Marcatili, S., Bisogni, M. and Del Guerra, A. [2011], ‘Comparison of different reconstruction methods for planar images in small gamma cameras’, *Journal of Instrumentation* **6**(01), C01030.
- Cotter, S. E., Devlin, P. M., Sahni, D., Hansen, J. L., O’Farrell, D. A., Ng, A. K. and Wang, L. C. [2010], ‘Treatment of cutaneous metastases of merkel cell carcinoma with surface-mold computer-optimized high-dose-rate brachytherapy’, *Journal of Clinical Oncology* **28**(27), e464–e466.
- Currie, L. A. [1968], ‘Limits for qualitative detection and quantitative determination. application to radiochemistry’, *Analytical chemistry* **40**(3), 586–593.
- Daghighian, F., Mazziotta, J. C., Hoffman, E. J., Shenderov, P., Eshaghian, B., Siegel, S. and Phelps, M. E. [1994], ‘Intraoperative beta probe : A device for detecting tissue labeled with positron or electron emitting isotopes during surgery’, *Medical Physics* **21**(1), 153–157.
- Dammers, R., Hsu, S. P. and Krisht, A. F. [2009], ‘Radioguided improved resection of a cranial base meningioma’, *Neurosurgery* **64**(3), onsE84–onsE85.
- Danilov, M. [2009], ‘Novel photo-detectors and photo-detector systems’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **604**(1–2), 183 – 189. PSD8, Proceedings of the 8th International Conference on Position Sensitive Detectors,.
- DeGrado, T. R., Baldwin, S. W., Wang, S., Orr, M. D., Liao, R. P., Friedman, H. S., Reiman, R., Price, D. T. and Coleman, R. E. [2001], ‘Synthesis and evaluation of 18F-labeled choline analogs as oncologic pet tracers’, *Journal of Nuclear Medicine* **42**(12), 1805–1814.
- Delbeke, D. [1999], ‘Oncological applications of fdg pet imaging : Brain tumors, colorectal cancer lymphoma and melanoma’, *Journal of Nuclear Medicine* **40**(4), 591–603.

- D'Errico, G., Rosa, M., Soluri, A., Scafè, R., Galli, M., Chiarini, S., Burgio, N., Schiaratura, A., Massa, R. and Scopinaro, F. [2002], 'Radioguided biopsy of osteoid osteoma : usefulness of imaging probe.', *Tumori* **88**, 30–32.
- Desai, D. C., Arnold, M., Saha, S. and Martin Jr, E. W. [2000], 'Correlative whole-body fdg-pet and intraoperative gamma detection of fdg distribution in colorectal cancer', *Clinical Positron Imaging* **3**(5), 189–196.
- D'Hondt, M., Vandenbroucke-Menu, F., Prévile-Ratelle, S. and Lapointe, R. [2011], 'Is intra-operative ultrasound still useful for the detection of a hepatic tumour in the era of modern pre-operative imaging?', *HPB* **13**(9), 665–669.
- Dinu, N., Amara, Z., Bazin, C., Chaumat, V., Cheikali, C., Guilhem, G., Puill, V., Sylvia, C. and Vagnucci, J. [2009], 'Electro-optical characterization of SiPM : A comparative study', *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **610**(1), 423 – 426. New Developments In Photodetection NDIP08, Proceedings of the Fifth International Conference on New Developments in Photodetection.
- Dolgoshein, B., Balagura, V., Buzhan, P., Danilov, M. and Tikhomirov, I. [2006], 'Status report on silicon photomultiplier development and its applications', *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **563**(2), 368 – 376. TRDs for the Third Millenium, Proceedings of the 3rd Workshop on Advanced Transition Radiation Detectors for Accelerators and Space Applications, 3rd Workshop on Advanced Transition Detectors for Accelerators and Space Applications.
- Dolgoshein, B., Mirzoyan, R., Popova, E., Buzhan, P., Ilyin, A., Kaplin, V., Stifutkin, A., Teshima, M. and Zhukov, A. [2012], 'Large area UV SiPMs with extremely low cross-talk', *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **695**(0), 40 – 43. New Developments in Photodetection NDIP11,.
- Dooraghi, A. A., Vu, N. T., Silverman, R. W., Farrell, R., Shah, K. S., Wang, J., Heath, J. R. and Chatzioannou, A. F. [2013], 'Betabox : a beta particle imaging system based on a position sensitive avalanche photodiode', *Physics in Medicine and Biology* **58**(11), 3739.
- Duarte, G. M., Dos Santos, C. C., Torresan, R. Z., da Cunha, M. et al. [2006], 'Radioguided surgery using intravenous  $^{99m}\text{Tc}$  sestamibi associated with breast magnetic resonance imaging for guidance of breast cancer resection', *The breast journal* **12**(3), 202–207.
- Eckert, P., Schultz-Coulon, H.-C., Shen, W., Stamen, R. and Tadday, A. [2010], 'Characterisation studies of silicon photomultipliers', *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **620**(2–3), 217 – 226.
- Envision [2010].  
**URL:** <http://envision.web.cern.ch/envision/>
- Essner, R., Daghighian, F. and Giuliano, A. E. [2002], 'Advances in FDG PET probes in surgical oncology', *The Cancer Journal* **8**(2), 100–108.
- Essner, R., Hsueh, E. C., Haigh, P. I., Glass, E. C., Huynh, Y. and Daghighian, F. [2001], 'Application of an  $^{18}\text{F}$  fluorodeoxyglucose-sensitive probe for the intraoperative detection of malignancy', *Journal of Surgical Research* **96**(1), 120–126.
- Fabbri, A., Bennati, P., Cencelli, V. O., Cinti, M., Pellegrini, R., Petullà, F., Pani, R. and de Notaristefani, F. [2011], 'A new iterative algorithm for pixilated and continuous scintillating crystal', *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers,*

- Detectors and Associated Equipment* **648**, **Supplement 1**(0), S79 – S84. NIMA 4th International Conference on Imaging techniques in Subatomic Physics, Astrophysics, Medicine, Biology and Industry.
- Farrell, J., Heckathorne, E., Weinstein, W., Czernin, J., Raylman, R. and Daghighian, F. [2006], F-18 detection in esophageal dysplasia : Initial clinical results, Society of Nuclear Medicine Conference.
- Fernández, M., Benlloch, J., Cerdá, J., Escat, B., Giménez, E., Giménez, M., Lerche, C. W., Martinez, J., Pavón, N., Sánchez, F. et al. [2004], ‘A flat-panel-based mini gamma camera for lymph nodes studies’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **527**(1), 92–96.
- Fioole, B., de Haas, R. J., Wicherts, D. A., Elias, S. G., Scheffers, J. M., van Hillegersberg, R., van Leeuwen, M. S. and Borel Rinkes, I. H. [2008], ‘Additional value of contrast enhanced intraoperative ultrasound for colorectal liver metastases’, *European Journal of Radiology* **67**(1), 169–176.
- Frach, T., Prescher, G., Degenhardt, C., de Gruyter, R., Schmitz, A. and Ballizany, R. [2009], The digital silicon photomultiplier - principle of operation and intrinsic detector performance, in ‘Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC), 2009 IEEE’, pp. 1959–1965.
- Franc, B. L., Mari, C., Johnson, D. and Leong, S. P. [2005], ‘The role of a positron-and high-energy gamma photon probe in intraoperative localization of recurrent melanoma’, *Clinical nuclear medicine* **30**(12), 787–791.
- Frangioni, J. V. [2003], ‘An operational near-infrared fluorescence imaging system prototype for large animal surgery’, *Technology in cancer research & treatment* **2**(6).
- Gamelin, J., Yang, Y., Biswal, N. and Zhu, Q. [2009], ‘A prototype hybrid intraoperative probe for ovarian cancer detection’, *Opt. Express* **17**(9), 7245–7258.
- Garcia-Parra, R., Clinthorne, N., Wang, L., Picchio, M. and Piert, M. [2011], ‘Performance of beta-and high-energy gamma probes for the detection of cancer tissue in experimental surgical resection beds’, *Annals of nuclear medicine* **25**(7), 486–493.
- Gay, E., Vuillez, J. P., Palombi, O., Brard, P. Y., Bessou, P. and Passagia, J. G. [2005], ‘Intraoperative and postoperative gamma detection of somatostatin receptors in bone-invasive en plaque meningiomas’, *Neurosurgery* **57**(1 Suppl), 107.
- Ghelman, B., Thompson, F. M. and Arnold, W. D. [1981], ‘Intraoperative radioactive localization of an osteoid-osteoma. case report.’, *The Journal of Bone and Joint Surgery*. **63**, 826–827.
- Globocan [2008].  
**URL:** <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
- Golovin, V. and Saveliev, V. [2004], ‘Novel type of avalanche photodetector with geiger mode operation’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **518**(1–2), 560 – 564. Frontier Detectors for Frontier Physics : Proceedin,.
- Gonzalez, S. J. e. a. [2011a], ‘An analysis of the utility of handheld pet probes for the intraoperative localization of malignant tissue’, *Journal of Gastrointestinal Surgery* **15**(2), 358–366.
- Gonzalez, S. J. e. a. [2011b], ‘Novel handheld pet probes provide intraoperative localization of pet-avid lymph nodes’, *Surgical endoscopy* **25**(10), 3214–3221.

- Goto, M., Okuyama, C., Kubota, T., Ushuima, Y. and Nishimura, T. [2005], 'Assessment of the solid-state gamma camera to depict axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients', *Annals of Nuclear Medicine* **19**(7), 627–631.
- Grassetto, G., Rubello, D. et al. [2013], 'The increasing role of minimal invasive radioguided parathyroidectomy for treating single parathyroid adenoma', *Journal of postgraduate medicine* **59**(1), 1.
- Greif, F., Aranovich, D., Zilbermint, V., Hannanel, N. and Belenky, A. [2010], 'Intraoperative hydrocolonic ultrasonography for localization of small colorectal tumors in laparoscopic surgery', *Surgical Endoscopy* **24**(12), 3144–3148.
- Gruber, G., Moses, W., Derenzo, S., Wang, N., Beuville, E. and Ho, H. [1998], 'A discrete scintillation camera module using silicon photodiode readout of CsI (Tl) crystals for breast cancer imaging', *Nuclear Science, IEEE Transactions on* **45**(3), 1063–1068.
- Gulec, S., Daghighian, F. and Essner, R. [2006], 'Pet-probe : Evaluation of technical performance and clinical utility of a handheld high-energy gamma probe in oncologic surgery', *Annals of Surgical Oncology* pp. –.
- Gulec, S., Hoenie, E., Hostetter, R. and Schwartzentruber, D. [2007], 'Pet probe-guided surgery : applications and clinical protocol', *World Journal of Surgical Oncology* **5**(1), 65.
- Haemisch, Y., Frach, T., Degenhardt, C. and Thon, A. [2012], 'Fully digital arrays of silicon photomultipliers (dSiPM) – a scalable alternative to vacuum photomultiplier tubes (PMT)', *Physics Procedia* **37**(0), 1546 – 1560. Proceedings of the 2nd International Conference on Technology and Instrumentation in Particle Physics (TIPP 2011),.
- Haglund, M. M., Berger, M. S. and Hochman, D. W. [1996], 'Enhanced optical imaging of human gliomas and tumor margins', *Neurosurgery* **38**(2), 308–317.
- Haitz, R. H. [1964], 'Model for the electrical behavior of a microplasma', *Journal of Applied Physics* **35**(5), 1370–1376.
- Hall, N. C., Povoski, S. P., Murrey, D. A., Knopp, M. V. and Martin, E. W. [2007], 'Combined approach of perioperative 18F-FDG PET/CT imaging and intraoperative 18F-FDG handheld gamma probe detection for tumor localization and verification of complete tumor resection in breast cancer', *World journal of surgical oncology* **5**(1), 143.
- Hamamatsu [n.d].  
**URL:** <http://www.hamamatsu.com/us/en/product/category/3100/4004/index.html>
- Hanahan, D. and Weinberg, R. A. [2011], 'Hallmarks of cancer : The next generation', *Cell* **144**, 646–674.
- Hansen, N. M., Grube, B. J. and Giuliano, A. E. [2002], 'The time has come to change the algorithm for the surgical management of early breast cancer', *Archives of surgery* **137**(10), 1131.
- Harris, C., Bigelow, R., Francis, J., Kelley, G. and Bell, P. [1956], 'A csi(tl)-crystal surgical scintillation probe', *Nucleonics* **14**, 102–108.
- Heckathorne, E., Tiefer, L., Daghighian, F. and Dahlbom, M. [2008], Evaluation of arrays of silicon photomultipliers for beta imaging, in 'Nuclear Science Symposium Conference Record, 2008. NSS '08. IEEE', pp. 1626–1631.



- Hoffman, E. J., Tornai, M. P., Janecek, M., Patt, B. E. and Iwanczyk, J. S. [1999], 'Intraoperative probes and imaging probes', *European Journal of Nuclear Medicine* **26**(8), 913–935.
- Holland, J. P., Normand, G., Ruggiero, A., Lewis, J. S. and Grimm, J. [2011], 'Intraoperative imaging of positron emission tomographic radiotracers using cerenkov luminescence emissions', *Molecular imaging* **10**(3), 177.
- Horst, K. C., Smitt, M. C., Goffinet, D. R. and Carlson, R. W. [2005], 'Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy', *Clinical breast cancer* **5**(6), 425–438.
- Hudin, N., Pinot, L., Charon, Y., Dinu, N., Ait Imando, T., Janvier, B., Puill, V., Benoit, D., Duval, M.-A. and Ménard, L. [2012], Development of intraoperative beta probes based on silicon photomultipliers, Vol. 1, p. 52.
- Hudin, N., Pinot, L., Dinu, N., Charon, Y., Puill, V., Janvier, B., Chaumat, V., Duval, M.-A., Abi Haidar, D., Siebert, R. and Ménard, L. [2011], 'Characterization and optimization of silicon photomultipliers for the development of intraoperative beta probes', *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **695**, 242 – 246.
- Huh, S., Burdette, D., Chesi, E. and Clinthorne, N. [2005], A pixelated silicon positron sensitive imaging probe, in 'Nuclear Science Symposium Conference Record, 2005 IEEE', Vol. 5, pp. 2588–2591.
- Jan, S., Santin, G., Strul, D. and Morel, C. [2004], 'Gate : a simulation toolkit for pet and spect', *Physics in Medicine and Biology* **49**(19), 4543.
- Kaemmerer, D., Prasad, V., Daffner, W., Haugvik, S.-P., Senftleben, S., Baum, R. P. and Hommann, M. [2012], 'Radioguided surgery in neuroendocrine tumors using ga-68-labeled somatostatin analogs : a pilot study', *Clinical Nuclear Medicine* **37**(2), 142–147.
- Kato, T., Kataoka, J., Nakamori, T., Miura, T., Matsuda, H., Kishimoto, A., Sato, K., Ishikawa, Y., Yamamura, K., Nakamura, S., Kawabata, N., Ikeda, H., Yamamoto, S. and Kamada, K. [2013], 'A novel gamma-ray detector with submillimeter resolutions using a monolithic MPPC array with pixelized Ce :LYSO and Ce :GGAG crystals', *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **699**(0), 235 – 241. Proceedings of the 8th International "Hiroshima" Symposium on the Development and Application of Semiconductor Tracking Detectors, Academia Sinica, Taipei, Taiwan, December 5 – 8, 2011,.
- Keereweer, S., Kerrebijn, J., Driel, P. and Löwik, C. [2011], 'Optical image-guided surgery—where do we stand?', *Molecular Imaging and Biology* **13**(2), 199–207.
- Keles, G. E., Lamborn, K. R. and Berger, M. S. [2001], 'Low-grade hemispheric gliomas in adults : a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome', *Journal of Neurosurgery* **95**(5), 735–745. PMID : 11702861.
- Kennedy, J., Ter Haar, G. and Cranston, D. [2003], 'High intensity focused ultrasound : surgery of the future?', *British Journal of Radiology* **76**(909), 590–599.
- Kerrou, K., Pitre, S., Coutant, C., Rouzier, R., Ancel, P.-Y., Lebeaux, C., Huchet, V., Montravers, F., Pascal, O., Duval, M.-A., Lefebvre, F., Ménard, L., Uzan, S., Charon, Y. and Barranger, E. [2011], 'The usefulness of a preoperative compact imager, a hand-held gamma-camera for breast cancer sentinel node biopsy : Final results of a prospective double-blind, clinical study', *Journal of Nuclear Medicine* **52**(9), 1346–1353.

- Knoll, G. F. [2010], *Radiation detection and measurement*, Wiley. com.
- Kolb, A., Lorenz, E., Judenhofer, M. S., Renker, D., Lankes, K. and Pichler, B. J. [2010], ‘Evaluation of geiger-mode apds for pet block detector designs’, *Physics in Medicine and Biology* **55**(7), 1815.
- Kothapalli, S.-R., Liu, H., Liao, J. C., Cheng, Z. and Gambhir, S. S. [2012], ‘Endoscopic imaging of cerenkov luminescence’, *Biomed. Opt. Express* **3**(6), 1215–1225.
- Kovács, A. F., Landes, C. A., Hamscho, N., Risse, J. H., Berner, U. and Menzel, C. [2005], ‘Sentinel node biopsy as staging tool in a multimodality treatment approach to cancer of the oral cavity and the oropharynx’, *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **132**(4), 570–576.
- Kovács, A. F., Landes, C. A., Hamscho, N., Risse, J. H., Berner, U. and Menzel, C. [2005], ‘Sentinel node biopsy as staging tool in a multimodality treatment approach to cancer of the oral cavity and the oropharynx’, *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* **132**(4), 570 – 576.
- Kraeber-Bodéré, F., Cariou, B., Curtet, C. and Mirallié, E. [2005], ‘Feasibility and benefit of fluorine 18-fluoro-2-deoxyglucose-guided surgery in the management of radioiodine-negative differentiated thyroid carcinoma metastases’, *Surgery* **138**(6), 1176 – 1182.
- Krag, D., Weaver, D., Alex, J. and Fairbank, J. e. a. [1993], ‘Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe’, *Surgical oncology* **2**(6), 335–340.
- Lacaita, A., Zappa, F., Bigliardi, S. and Manfredi, M. [1993], ‘On the bremsstrahlung origin of hot-carrier-induced photons in silicon devices’, *Electron Devices, IEEE Transactions on* **40**(3), 577–582.
- Lauria, A., Mettivier, G., Montesi, M., Aloj, L., Lastoria, S., Aurilio, M. and Russo, P. [2007], ‘Experimental study for an intraoperative probe for 18F imaging with a silicon pixel detector’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **576**(1), 198 – 203. Proceedings of the 8th International Workshop on Radiation Imaging Detectors,.
- Leston, J., Bogalhas, F., Plafi, S., Siebert, R., Duval, M., Lefebvre, F., Pinot, L., Charon, Y. and Ménard, L. [2009], ‘Intra-operative positron probe to address surgical challenges in brain surgery.’
- Levenback, C. F., van der Zee, A. G., Rob, L., Plante, M., Covens, A., Schneider, A., Coleman, R., Solima, E., Hertel, H., Barranger, E., Obermair, A. and Roy, M. [2009], ‘Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers : Expert panel statement from the international sentinel node society meeting, february 21, 2008’, *Gynecologic Oncology* **114**(2), 151 – 156.
- Levin, A. and Moisan, C. [1996], A more physical approach to model the surface treatment of scintillation counters and its implementation into DETECT, in ‘Nuclear Science Symposium, 1996. Conference Record., 1996 IEEE’, Vol. 2, pp. 702–706 vol.2.
- Levin, C., MacDonald, L., Tornai, M., Hoffman, E. and Park, J. [1996], ‘Optimizing light collection from thin scintillators used in a beta-ray camera for surgical use’, *Nuclear Science, IEEE Transactions on* **43**(3), 2053–2060.
- Levin, C. S. and Hoffman, E. J. [1999], ‘Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution’, *Physics in Medicine and Biology* **44**(3), 781.
- Levin, C. S., Hoffman, E. J., Tomai, M. and MacDonald, L. R. [1997], ‘PSPMT and photodiode designs of a small scintillation camera for imaging malignant breast tumors’, *Nuclear Science, IEEE Transactions on* **44**(4), 1513–1520.

- Li, C., Mitchell, G. S. and Cherry, S. R. [2010], Cerenkov luminescence tomography for small animal imaging, in 'Biomedical Optics', Optical Society of America.
- Li, Z., Wedrowski, M., Bruyndonckx, P. and Vandersteen, G. [2010], 'Nonlinear least-squares modeling of 3D interaction position in a monolithic scintillator block', *Physics in medicine and biology* **55**(21), 6515.
- Ling, T., Burnett, T., Lewellen, T. and Miyaoka, R. [2008], 'Parametric positioning of a continuous crystal pet detector with depth of interaction decoding', *Physics in medicine and biology* **53**(7), 1843.
- Liu, F., Saffer, J., Mayers, G., Kononenko, W., Newcomer, F., Karp, J. and Lockyer, N. [2003], Performance evaluation of a 64-pixel surgical probe for FDG imaging, in 'Nuclear Science Symposium Conference Record, 2003 IEEE', Vol. 4, IEEE, pp. 2457–2462.
- Liu, H., Carpenter, C. M., Jiang, H., Pratz, G., Sun, C., Buchin, M. P., Gambhir, S. S., Xing, L. and Cheng, Z. [2012], 'Intraoperative imaging of tumors using cerenkov luminescence endoscopy : A feasibility experimental study', *Journal of Nuclear Medicine* **53**(10), 1579–1584.
- Llosa, G., Battiston, R., Belcari, N. and Pozza, A. [2008], 'Novel silicon photomultipliers for pet applications', *Nuclear Science, IEEE Transactions on* **55**(3), 877–881.
- Lorincz, E., Erdei, G., Peczeli, I., Steinbach, C., Ujhelyi, F. and Bukki, T. [2010], 'Modeling and optimization of scintillator arrays for pet detectors', *Nuclear Science, IEEE Transactions on* **57**(1), 48–54.
- Lovrics, P., Cornacchi, S., Vora, R., Goldsmith, C. and Kahnamoui, K. [2011], 'Systematic review of radioguided surgery for non-palpable breast cancer', *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* **37**(5), 388–397.
- Luini, A., Zurrida, S., Galimberti, V. and Paganelli, G. [1998], 'Radioguided surgery of occult breast lesions.', *European Journal of Cancer* **34**, 204–205.
- Maisonobe, J.-A., Garcia, C. A., Necib, H., Vanderlinden, B., Hendlitz, A., Flamen, P. and Buvat, I. [2013], 'Comparison of pet metabolic indices for the early assessment of tumour response in metastatic colorectal cancer patients treated by polychemotherapy', *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **40**(2), 166–174.
- Majewski, S., Proffitt, J. and Stolin, A. [2011], Development of a mini gamma camera for prostate imaging, in 'Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2011 IEEE', pp. 4024–4029.
- Marchal, F., Pic, E., Pons, T., Dubertret, B., Bolotine, L. and Guillemain, F. [2008], 'Quantum dots in oncological surgery : the future for surgical margin status.', *Bulletin du cancer* **95**(12), 1149.
- Marcu, L. [2012], 'Fluorescence lifetime techniques in medical applications', *Annals of Biomedical Engineering* **40**(2), 304–331.
- Mariani, G., Giuliano, A. E. and Strauss, W. H. [2008], 'Radioguided surgery : a comprehensive team approach'.
- Marone, A., Fiorini, C., Baraldi, P., Cadini, F., Zio, E. and Camera, F. [2009], Employing neural network to determine the position of interaction of medium-high energy gamma rays, in 'Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC), 2009 IEEE', IEEE, pp. 645–649.

- Martelli, H., Ricard, M., Larroquet, M. and Terrier-Lacombe, M.-J. [1998], ‘Intraoperative localization of neuroblastoma in children with  $^{123}\text{I}$ -or  $^{125}\text{I}$ -radiolabeled metaiodobenzylguanidine’, *Surgery* **123**(1), 51–57.
- Martin, A. J., Hall, W. A., Liu, H. and Truwit, C. L. [2000], ‘Brain tumor resection : Intraoperative monitoring with high-field-strength mr imaging—initial results1’, *Radiology* **215**(1), 221–228.
- Martinez, D. A., King, D. R., Romshe, C., Lozano, R. A., Morris, J. D., O’Dorisio, M. S. and Martin Jr, E. [1995], ‘Intraoperative identification of parathyroid gland pathology : a new approach’, *Journal of pediatric surgery* **30**(9), 1306–1309.
- Mathelin, C., Piqueras, I. and Guyonnet, J.-L. [2006a], ‘Performances of a new prototype handheld scintillating probe for the search of sentinel lymph nodes in breast cancer’, *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* **32**(1), 24 – 28.
- Mathelin, C., Piqueras, I. and Guyonnet, J.-L. [2006b], ‘Technologies en développement pour l’identification des ganglions sentinelles en chirurgie mammaire’, *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* **34**(6), 521 – 525.
- Mathelin, C., Salvador, S., Huss, D. and Guyonnet, J.-L. [2007], ‘Precise localization of sentinel lymph nodes and estimation of their depth using a prototype intraoperative mini gamma-camera in patients with breast cancer’, *Journal of Nuclear Medicine* **48**(4), 623–629.
- Mayer, A., Tsiompanou, E., O’Malley, D., Winslet, M. C. et al. [2000], ‘Radioimmunoguided surgery in colorectal cancer using a genetically engineered anti-cea single-chain fv antibody’, *Clinical Cancer Research* **6**(5), 1711–1719.
- McClish, M., Dokhale, P., Christian, J., Johnson, E., Stapels, C., Robertson, R. and Shah, K. [2010], ‘Characterization of CMOS position sensitive solid-state photomultipliers’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **624**(2), 492 – 497. New Developments in Radiation Detectors, Proceedings of the 11th European Symposium on Semiconductor Detectors, 11th European Symposium on Semiconductor Detectors.
- McGregor, D. S. [2012], *Handbook of Particle Detection and Imaging*, Vol. 1, Springer-Verlag, chapter 16, p. 377.
- Mcintyre, R. [1961], ‘Theory of microplasma instability in silicon’, *Journal of Applied Physics* **32**(6), 983–995.
- McNally, D. and Golovin, V. [2009], ‘Review of solid state photomultiplier developments by CPTA and photonique SA’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **610**(1), 150 – 153. New Developments In Photodetection NDIP08, Proceedings of the Fifth International Conference on New Developments in Photodetection.
- Mester, C., Bruschini, C., Magro, P. and Charbon, E. [2011], A Handheld Intra-Operative beta(+) Sensing System, in ‘Euroensors Xxv’, Vol. 25 of *Procedia Engineering*, Elsevier Science, pp. –.
- Ménard, L., Mastrippolito, R., Charon, Y., Laniece, P., Pinot, L., Ploux, L., Saoudi, A., Solal, M., Ricard, M. and Valentin, L. [1997], ‘Ritm : a mini gamma ; camera for pre and per-operative radio guided cancer surgery evaluation for bone tumor localization in theater blocks’, *Nuclear Science, IEEE Transactions on* **44**(6), 2445–2449.

- Morton, D. L., Thompson, J. F., Essner, R., Cochran, A. J. and the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group [1999], 'Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma', *ANNALS OF SURGERY* **230**(4), 453–465.
- Motomura, K., Noguchi, A., Hashizume, T., Hasegawa, Y., Komoike, Y., Inaji, H., Saida, T. and Koyama, H. [2005], 'Usefulness of a solid-state gamma camera for sentinel node identification in patients with breast cancer', *Journal of Surgical Oncology* **89**(1), 12–17.
- Musienko, Y., Reucroft, S. and Swain, J. [2006], 'The gain, photon detection efficiency and excess noise factor of multi-pixel geiger-mode avalanche photodiodes', *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **567**(1), 57 – 61. Proceedings of the 4th International Conference on New Developments in Photodetection, BEAUNE 2005, Fourth International Conference on New Developments in Photodetection.
- Mussa, A. [2010], 'New technologies in surgical oncology'.
- Nag, S., Erickson, B., Thomadsen, B., Orton, C., Demanes, J. D. and Petereit, D. [2000], 'The american brachytherapy society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix', *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* **48**(1), 201–211.
- Nagano, T., Yamamoto, K., Sato, K., Hosokawa, N., Ishida, A. and Baba, T. [2011], Improvement of multi-pixel photon counter (MPPC), in 'Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2011 IEEE', pp. 1657–1659.
- Nayar, S., Ikeuchi, K. and Kanade, T. [1991], 'Surface reflection : physical and geometrical perspectives', *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on* **13**(7), 611–634.
- Neeleman, N., Wobbes, T., Jager, G. and Ruers, T. [2000], 'Cryosurgery as treatment modality for colorectal liver metastases.', *Hepato-gastroenterology* **48**(38), 325–329.
- Netter, E., Pinot, L., Ménard, L., Duval, M., Janvier, B., Lefebvre, F., Siebert, R. and Charon, Y. [2009], The tumor resection camera (TReCam), a multipixel imaging probe for radio-guided surgery, in 'Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC), 2009 IEEE', IEEE, pp. 2573–2576.
- Nieroda, C., Mojzisik, C., Sardi, A., Farrar, W., Hinkle, G., Siddiqi, M., Ferrara, P., James, A., Schlom, J., Thurston, M. et al. [1989], 'Staging of carcinoma of the breast using a hand-held gamma detecting probe and monoclonal antibody b72. 3.', *Surgery, gynecology & obstetrics* **169**(1), 35.
- Nijssen, A., Koljenović, S., Schut, T. C. B., Caspers, P. J. and Puppels, G. J. [2009], 'Towards oncological application of raman spectroscopy', *Journal of biophotonics* **2**(1-2), 29–36.
- Ninković, J., Andriček, L., Jendrisyk, C., Liemann, G., Lutz, G., Moser, H.-G., Richter, R. and Schopper, F. [2011], 'The first measurements on SiPMs with bulk integrated quench resistors', *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **628**(1), 407 – 410. VCI 2010, Proceedings of the 12th International Vienna Conference on Instrumentation,.
- Ohtani, T., Kurihara, H., Ishiuchi, S., Saito, N., Oriuchi, N., Inoue, T. and Sasaki, T. [2001], 'Brain tumour imaging with carbon-11 choline : comparison with fdg pet and gadolinium-enhanced mr imaging', *European Journal of Nuclear Medicine* **28**(11), 1664–1670.

- Otte, A., Barral, J., Dolgoshein, B., Hose, J., Klemin, S., Lorenz, E., Mirzoyan, R., Popova, E. and Teshima, M. [2005], 'A test of silicon photomultipliers as readout for PET', *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **545**(3), 705 – 715.
- Pani, R., Cinti, M., Bennati, P., Pellegrini, R., Scafe, R., Bettiol, M., Marchioni, C., Lo Meo, S. and Fabbri, A. [2011], New position arithmetic for scintillation camera based on floating weight system, in 'Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2011 IEEE', IEEE, pp. 3395–3398.
- Pani, R., Cinti, M., De Notaristefani, F. and Cencelli, O. [2004], Imaging performances of LaCl<sub>3</sub>:Ce scintillation crystals in spect, in 'Nuclear Science Symposium Conference Record, 2004 IEEE', Vol. 4, pp. 2283–2287 Vol. 4.
- Pani, R., Scafè, R., Pellegrini, R., Soluri, A., Trotta, G., Indovina, L., Cinti, M. and Vincentis, G. D. [2002], 'Scintillation arrays characterization for photon emission imaging', *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **477**(1–3), 72 – 76. 5th Int. Conf. on Position-Sensitive Detectors,.
- Pani, R., Vittorini, F., Cinti, M., Bennati, P., Pellegrini, R., Ridolfi, S., Scafè, R., Lo Meo, S., Mattioli, M., Navarra, F. et al. [2009], 'Revisited position arithmetics for labr3 : Ce continuous crystals', *Nuclear Physics B-Proceedings Supplements* **197**(1), 383–386.
- Paredes, P., Vidal-Sicart, S., Zanón, G., Roé, N., Rubí, S., Lafuente, S., Pavía, J. and Pons, F. [2008], 'Radioguided occult lesion localisation in breast cancer using an intraoperative portable gamma camera : first results', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **35**(2), 230–235.
- Pech, O., Rabenstein, T., Manner, H., Petrone, M. C., Pohl, J., Vieth, M., Stolte, M. and Ell, C. [2008], 'Confocal laser endomicroscopy for in vivo diagnosis of early squamous cell carcinoma in the esophagus', *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **6**(1), 89–94.
- Photonique [n.d.].  
**URL:** [http://www.photonique.ch/Products\\_SSPM\\_main.html](http://www.photonique.ch/Products_SSPM_main.html)
- Piemonte, C. [2006], 'A new silicon photomultiplier structure for blue light detection', *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **568**(1), 224 – 232. New Developments in Radiation Detectors, Proceedings of the 10th European Symposium on Semiconductor Detectors, 10th European Symposium on Semiconductor Detectors.
- Piert, M., Burian, M., Meisetschlager, G., Stein, H. and Schwaiger, M. [2007], 'Positron detection for the intraoperative localisation of cancer deposits', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **34**(10), 1534–1544.
- Piert, M., Carey, J. and Clinthorne, N. [2008], 'Probe-guided localization of cancer deposits using 18F-fluorodeoxyglucose.', *Q J Nucl Med Mol Imaging* **52**, 37–49.
- Pitre, S., Ménard, L., Ricard, M., Solal, M., Garbay, J.-R. and Charon, Y. [2003], 'A hand-held imaging probe for radio-guided surgery : physical performance and preliminary clinical experience', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **30**(3), 339–343.
- Potters, L., Morgenstern, C., Calugaru, E., Fearn, P., Jassal, A., Presser, J. and Mullen, E. [2005], '12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer', *The Journal of urology* **173**(5), 1562–1566.

- Povoski, S., Hall, N., Martin, E. and Walker, M. [2008], 'Multimodality approach of perioperative 18F-FDG PET/CT imaging, intraoperative 18F-FDG handheld gamma probe detection, and intraoperative ultrasound for tumor localization and verification of resection of all sites of hypermetabolic activity in a case of occult recurrent metastatic melanoma', *World Journal of Surgical Oncology* **6**(1), 1.
- Povoski, S., Neff, R., Mojzisik, C., O'Malley, D., Hinkle, G., Hall, N., Murrey, D., Knopp, M. and Martin, E. [2009], 'A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology', *World Journal of Surgical Oncology* **7**(1), 11.
- Prakash, N., Uhlemann, F., Sheth, S. A., Bookheimer, S., Martin, N. and Toga, A. W. [2009], 'Current trends in intraoperative optical imaging for functional brain mapping and delineation of lesions of language cortex', *NeuroImage* **47**, **Supplement 2**(0), T116 – T126. International Brain Mapping amp; Intraoperative Surgical Planning Society (IBMISPS).
- Pratali, R., Zuiani, G., Inada, M., Hanasilo, C., Reganin, L., Etchebehere, E. and Etchebehere, M. [2009], 'Open resection of osteoid osteoma guided by a gamma-probe', *International Orthopaedics* **33**(1), 219–223.
- Pronzato, P. and Rondini, M. [2005], 'Hormonotherapy of advanced prostate cancer', *Annals of Oncology* **16**(suppl 4), iv80–iv84.
- Pulkkanen, K. J. and Yla-Herttuala, S. [2005], 'Gene therapy for malignant glioma : current clinical status', *Molecular Therapy* **12**(4), 585–598.
- Ramos, Manuel ans Díaz, J. C., Ramos, T., Ruano, R., Aparicio, M., Sancho, M. and González-Orús, J. M. [2012], 'Ultrasound-guided excision combined with intraoperative assessment of gross macroscopic margins decreases the rate of reoperations for non-palpable invasive breast cancer', *Breast* .
- Ratto, C., Valentini, V., Morganti, A. G. and Cellini, N. [2003], 'Combined-modality therapy in locally advanced primary rectal cancer', *Diseases of the Colon and Rectum* **46**(1), 59–67.
- Raylman, R. R. and Hyder, A. [2004], 'A dual surface barrier detector unit for beta-sensitive endoscopic probes', *Nuclear Science, IEEE Transactions on* **51**(1), 117–122.
- Raylman, R. R., Kison, P. V. and Wahl, R. L. [1999], 'Capabilities of two-and three-dimensional fdg-pet for detecting small lesions and lymph nodes in the upper torso : a dynamic phantom study', *European journal of nuclear medicine* **26**(1), 39–45.
- Raylman, R. R. and Wahl, R. L. [1994], 'A fiber-optically coupled positron-sensitive surgical probe', *Journal of Nuclear Medicine* **35**(5).
- Raylmann, R. [2000], 'A solid-state intraoperative beta probe system', *Nuclear Science, IEEE Transactions on* **47**(4), 1696–1703.
- Renker, D. [2006], 'Geiger-mode avalanche photodiodes, history, properties and problems', *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **567**(1), 48 – 56. Proceedings of the 4th International Conference on New Developments in Photodetection, BEAUNE 2005, Fourth International Conference on New Developments in Photodetection.
- Renker, D. and Lorenz, E. [2009], 'Advances in solid state photon detectors', *Journal of Instrumentation* **4**(04), P04004.

- Rettenbacher, L., Sungler, P., Gmeiner, D., Kässmann, H. and Galvan, G. [2000], 'Detecting the sentinel lymph node in patients with differentiated thyroid carcinoma', *European Journal of Nuclear Medicine* **27**(9), 1399–1401.
- Ricard, M., Tenenbaum, F., Schlumberger, M., Travagli, J.-P., Lumbroso, J., Revillon, Y. and Parmentier, C. [1993], 'Intraoperative detection of pheochromocytoma with iodine-125 labelled meta-iodobenzylguanidine : a feasibility study', *European Journal of Nuclear Medicine* **20**(5), 426–430.
- Robertson, R., Germanos, M. S., Li, C., Mitchell, G. S., Cherry, S. R. and Silva, M. D. [2009], 'Optical imaging of cerenkov light generation from positron-emitting radiotracers', *Physics in Medicine and Biology* **54**(16), N355.
- Roncali, E. and Cherry, S. [2011], 'Application of silicon photomultipliers to positron emission tomography', *Annals of Biomedical Engineering* **39**(4), 1358–1377.
- Ross, H. H. [1969], 'Measurement of .beta.-emitting nuclides using cerenkov radiation', *Analytical Chemistry* **41**(10), 1260–1265.
- Rubello, D., Salvatori, M., Ardito, G., Mariani, G., Al-Nahhas, A., Gross, M., Muzzio, P. and Pelizzo, M. [2007], 'Iodine-131 radio-guided surgery in differentiated thyroid cancer : Outcome on 31 patients and review of the literature', *Biomedicine and Pharmacotherapy* **61**(8), 477 – 481.
- Rygh, O. M., Selbekk, T., Torp, S. H., Lydersen, S., Hernes, T. A. N. and Unsgaard, G. [2008], 'Comparison of navigated 3d ultrasound findings with histopathology in subsequent phases of glioblastoma resection', *Acta neurochirurgica* **150**(10), 1033–1042.
- Sadygov, Z., Olshevski, A., Chirikov, I., Zheleznykh, I. and Novikov, A. [2006], 'Three advanced designs of micro-pixel avalanche photodiodes : Their present status, maximum possibilities and limitations', *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **567**(1), 70 – 73. Proceedings of the 4th International Conference on New Developments in Photodetection, Beaune 2005, Fourth International Conference on New Developments in Photodetection.
- Salvador, S., Bekaert, V., Mathelin, C., Guyonnet, J. and Huss, D. [2007], 'An operative gamma camera for sentinel lymph node procedure in case of breast cancer', *Journal of Instrumentation* **2**(07), P07003.
- Sarikaya, I. e. a. [2007], 'Combined use of preoperative 18F FDG-PET imaging and intraoperative gamma probe detection for accurate assessment of tumor recurrence in patients with colorectal cancer', *World Journal of Surgical Oncology* **5**(1), 80.
- Sarikaya, I., Povoski, S. P., Al-Saif, O. H. and Hall, N. C. [2007], 'Combined use of preoperative 18F FDG-PET imaging and intraoperative gamma probe detection for accurate assessment of tumor recurrence in patients with colorectal cancer', *World journal of surgical oncology* **5**(1), 80.
- Schardt, D., Elsässer, T. and Schulz-Ertner, D. [2010], 'Heavy-ion tumor therapy : Physical and radiobiological benefits', *Rev. Mod. Phys.* **82**, 383–425.
- Schillaci, O. [2005], 'Hybrid spect/ct : a new era for spect imaging?', *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **32**(5), 521–524.
- Schültke, E., Juurlink, B. H., Ataelmannan, K. and Fourney, D. [2008], 'Memory and survival after microbeam radiation therapy', *European Journal of Radiology* **68**(3, Supplement), S142 – S146. Proceedings of the 5th Medical Application of Synchrotron Radiation 2007,.



- Schmall, J. P., Du, J., Yang, Y., Dokhale, P. A., McClish, M., Christian, J., Shah, K. S. and Cherry, S. R. [2012], ‘Comparison of large-area position-sensitive solid-state photomultipliers for small animal pet’, *Physics in Medicine and Biology* **57**(24), 8119.
- Schneider, J. P., Trantakis, C., Rubach, M., Brosteanu, O. et al. [2005], ‘Intraoperative mri to guide the resection of primary supratentorial glioblastoma multiforme—a quantitative radiological analysis’, *Neuroradiology* **47**(7), 489–500.
- Scrimger, J. and Baker, R. [1967], ‘Investigation of light distribution from scintillations in a gamma camera crystal’, *Physics in Medicine and Biology* **12**(1), 101.
- Seifert, S., Van Dam, H., Vinke, R., Dendooven, P., Lohner, H., Beekman, F. and Schaart, D. [2012], ‘A comprehensive model to predict the timing resolution of SiPM-based scintillation detectors : Theory and experimental validation’, *Nuclear Science, IEEE Transactions on* **59**(1), 190–204.
- Silverstone, B., Sweet, W. and Robinson, C. [1949], ‘The clinical use of radioactive phosphorus in the surgery of brain tumors’, *Annals of surgery* **130**(4), 643–650.
- Senft, C., Bink, A., Franz, K., Vatter, H., Gasser, T. and Seifert, V. [2011], ‘Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery : a randomised, controlled trial’, *The Lancet Oncology* **12**(11), 997 – 1003.
- SensL [n.d.].  
**URL:** <http://sensl.com/products/silicon-photomultipliers>
- Serrano, J., Rayo, J. I., Infante, J. R. and Cabezudo, J. M. [2008], ‘Radioguided surgery in brain tumors with thallium-201’, *Clinical Nuclear Medicine* **33**(12), 838–840.
- Shimazoe, K., Takahashi, H., Fujita, K., Mori, H. and Momose, T. [2011], ‘Development of positron sensor for multi-modal endoscopy’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **648**, **Supplement 1**(0), S116 – S118. NIMA 4th International Conference on Imaging techniques in Subatomic Physics, Astrophysics, Medicine, Biology and Industry.
- Shinoura, N., Nishijima, M., Hara, T., Haisa, T., Yamamoto, H., Fujii, K., Mitsui, I., Kosaka, N. and Kondo, T. [1997], ‘Brain tumors : detection with c-11 choline pet.’, *Radiology* **202**(2), 497–503.
- Sim, F. H., Taylor, W. F., Pritchard, D. J. and Soule, E. H. [1986], Lymphadenectomy in the management of stage i malignant melanoma : a prospective randomized study, in ‘Mayo Clinic Proceedings’, Vol. 61, Elsevier, pp. 697–705.
- Singh, B., Stack, B., Thacker, S., Gaysinskiy, V., Cool, S., Entine, G. and Nagarkar, V. [2009], In vivo imaging of lingual cancer in a rabbit model using a hand-held imaging beta probe, in ‘Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC), 2009 IEEE’, pp. 3038–3041.
- Soluri, A., Massari, R., Trotta, C., Tofani, A., Santo, G. D., Pietro, B. D., Paolo, M. D., Roncacci, A., Amanti, C. and Scopinaro, F. [2006], ‘Small field of view, high-resolution, portable gamma-camera for axillary sentinel node detection’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **569**(2), 273 – 276. Proceedings of the 3rd International Conference on Imaging Technologies in Biomedical Sciences, Innovation in Nuclear and Radiological Imaging : from Basic Research to Clinical Application,.
- Soussan, M., Chouahnia, K., Maisonobe, J.-A., Boubaya, M., Eder, V., Morère, J.-F. and Buvat, I. [2013], ‘Prognostic implications of volume-based measurements on fdg pet/ct in stage iii non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy’, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* pp. 1–9.

- Spinelli, A. E., Kuo, C., Rice, B. W., Calandrino, R., Marzola, P., Sbarbati, A. and Boschi, F. [2011], 'Multispectral cerenkov luminescence tomography for small animal optical imaging', *Opt. Express* **19**(13), 12605–12618.
- Stolin, A., Majewski, S., Raylman, R. and Hazard, H. W. [2010], Fingertip beta imager based on the SiPM technology, in 'Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)', 2010 IEEE', pp. 2595–2597.
- Strong, V. E., Humm, J., Russo, P., Jungbluth, A., Wong, W. D., Daghighian, F., Old, L., Fong, Y. and Larson, S. M. [2008], 'A novel method to localize antibody-targeted cancer deposits intraoperatively using handheld pet beta and gamma probes', *Surgical endoscopy* **22**(2), 386–391.
- Strong, V., Galanis, C., Riedl, C., Longo, V., Daghighian, F., Humm, J., Larson, S. and Fong, Y. [2009], 'Portable pet probes are a novel tool for intraoperative localization of tumor deposits', *Annals of Surgical Innovation and Research* **3**(1), 2.
- Sun, Y., Hatami, N., Yee, M., Phipps, J., Elson, D. S., Gorin, F., Schrot, R. J. and Marcu, L. [2010], 'Fluorescence lifetime imaging microscopy for brain tumor image-guided surgery', *Journal of biomedical optics* **15**(5), 056022–056022.
- Sweet, W. H. [1951], 'The uses of nuclear disintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor', *New England Journal of Medicine* **245**(23), 875–878.
- Tagaya, N., Yamazaki, R., Nakagawa, A., Abe, A., Hamada, K., Kubota, K. and Oyama, T. [2008], 'Intraoperative identification of sentinel lymph nodes by near-infrared fluorescence imaging in patients with breast cancer', *The American Journal of Surgery* **195**(6), 850–853.
- Thacker, S. C., Stack, B. C., Lowe, V., Gaysinskiy, V., Cool, S., Nagarkar, V. and Entine, G. [2008], A novel imaging beta probe for radio-guided surgery, in 'Nuclear Science Symposium Conference Record, 2008. NSS '08. IEEE', pp. 3875–3878.
- Tian, M., Zhang, H., Oriuchi, N., Higuchi, T. and Endo, K. [2004], 'Comparison of 11c-choline pet and fdg pet for the differential diagnosis of malignant tumors', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **31**(8), 1064–1072.
- Tipnis, S., Nagarkar, V., Shestakova, I., Gaysinskiy, V., Entine, G., Tornai, M. and Stack, B. C., J. [2004], 'Feasibility of a beta-gamma digital imaging probe for radioguided surgery', *Nuclear Science, IEEE Transactions on* **51**(1), 110–116.
- Tornai, M., Archer, C. and Weisenberger, A.G. Nagarkar, V. [2001], 'Investigation of microcolumnar scintillators on an optical fiber coupled compact imaging system', *Nuclear Science, IEEE Transactions on* **48**(3), 637–644.
- Tornai, M., MacDonald, L., Levin, C., Siegel, S. and Hoffman, E. [1996], 'Design considerations and initial performance of a 1.2 cm<sup>2</sup> beta imaging intra-operative probe', *Nuclear Science, IEEE Transactions on* **43**(4), 2326–2335.
- Tornai, M. P., Patt, B. E., Iwanczyk, J. S., Tull, C. R., MacDonald, L. R. and Hoffman, E. J. [2002], 'A novel silicon array designed for intraoperative charged particle imaging', *Medical Physics* **29**(11), 2529–2540.
- Trotta, C., Massari, R., Palermo, N., Scopinaro, F. and Soluri, A. [2007], 'New high spatial resolution portable camera in medical imaging', *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **577**(3), 604 – 610.

- Trotta, C., Massari, R., Trinci, G., Palermo, N., Boccalini, S., Scopinaro, F. and Soluri, A. [2008], 'High-resolution imaging system (HiRIS) based on H9500 PSPMT', *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **593**(3), 454 – 458.
- Tsuchimochi, M. and Hayama, K. [2013], 'Intraoperative gamma cameras for radioguided surgery : Technical characteristics, performance parameters, and clinical applications', *Physica Medica* **29**(2), 126 – 138.
- Tsuchimochi, M., Sakahara, H., Hayama, K. and Nygard, E. [2003], 'A prototype small cdte gamma camera for radioguided surgery and other imaging applications', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **30**(12), 1605–1614.
- Tyndall, D., Rae, B., Li, D., Arlt, J., Johnston, A., Richardson, J. and Henderson, R. [2012], 'A high-throughput time-resolved mini-silicon photomultiplier with embedded fluorescence lifetime estimation in 0.13  $\mu$  m cmos', *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on* **6**(6), 562–570.
- Ubhi, C. S., Hardy, J. G. and Pegg, C. A. S. [1984], 'Mediastinal parathyroid adenoma : A new method of localization', *British Journal of Surgery* **71**(11), 859–860.
- Unsgaard, G., Rygh, O. M., Selbekk, T., Müller, T. B., Kolstad, F., Lindseth, F. and Hernes, T. A. N. [2006], 'Intra-operative 3d ultrasound in neurosurgery', *Acta Neurochirurgica* **148**(3), 235–253.
- Uğur, m., Kostakoğlu, L., Güler, N., Caner, B., Uysal, U., Elahi, N., Haffoğlu, M., Yüksel, D., Aras, T., Bayhan, H. and Bekdik, C. [1996], 'Comparison of 99mTc(V)-DMSA, 201Tl and 99mTc-MIBI imaging in the follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid', *European Journal of Nuclear Medicine* **23**(10), 1367–1371.
- Vaidya, J. S., Joseph, D. J., Tobias, J. S., Bulsara, M., Wenz, F., Saunders, C., Alvarado, M., Flyger, H. L., Massarut, S., Eiermann, W., Keshtgar, M., Dewar, J., Kraus-Tiefenbacher, U., Sütterlin, M., Esserman, L., Holtveg, H. M., Roncadin, M., Pigorsch, S., Metaxas, M., Falzon, M., Matthews, A., Corica, T., Williams, N. R. and Baum, M. [2010], 'Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (targit-a trial) : an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial', *The Lancet* **376**(9735), 91 – 102.
- Van Dam, H., Seifert, S., Vinke, R., Dendooven, P., Lohner, H., Beekman, F. and Schaart, D. [2010], 'A comprehensive model of the response of silicon photomultipliers', *Nuclear Science, IEEE Transactions on* **57**(4), 2254–2266.
- Vermeeren, L., Olmos, R. A. V., Meinhardt, W. and Horenblas, S. [2011], 'Intraoperative imaging for sentinel node identification in prostate carcinoma : its use in combination with other techniques', *Journal of Nuclear Medicine* **52**(5), 741–744.
- Vermeeren, L., Olmos, R. V., Meinhardt, W., Bex, A., Van der Poel, H., Vogel, W., Sivro, F., Hoefnagel, C. and Horenblas, S. [2009], 'Intraoperative radioguidance with a portable gamma camera : a novel technique for laparoscopic sentinel node localisation in urological malignancies', *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **36**(7), 1029–1036.
- Veronesi, U., Adamus, J., Bandiera, D., Brennhovd, I. and Trapeznikov, N. [1977], 'Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs', *The New England journal of medicine* **297**, 627–630.

- Vidal-Sicart, S., Paredes, P., Zanón, G., Pahisa, J., Martínez-Román, S., Caparrós, X., Vilalta, A., Rull, R. and Pons, F. [2010], ‘Added value of intraoperative real-time imaging in searches for difficult-to-locate sentinel nodes’, *Journal of Nuclear Medicine* **51**(8), 1219–1225.
- Vidal-Sicart, S., Vermeeren, L., Solà, O., Paredes, P. and Valdés-Olmos, R. [2011], ‘The use of a portable gamma camera for preoperative lymphatic mapping : a comparison with a conventional gamma camera’, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **38**(4), 636–641.
- Villavicencio, A., Burneikienė, S., Romanelli, P. and Adler, John R., J. [2009], ‘Survival following stereotactic radiosurgery for newly diagnosed and recurrent glioblastoma multiforme : a multicenter experience’, *Neurosurgical Review* **32**(4), 417–424.
- Vinogradov, S. [2012], ‘Analytical models of probability distribution and excess noise factor of solid state photomultiplier signals with crosstalk’, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **695**, 247–251.
- Visvikis, D. and MacDonald, J. H. [1999], ‘A solid state detector for intraoperative imaging’, *Nuclear Science, IEEE Transactions on* **46**(4), 1172–1176.
- Vogl, T. J., Müller, P. K., Mack, M. G., Straub, R., Engelmann, K. and Neuhaus, P. [1999], ‘Liver metastases : interventional therapeutic techniques and results, state of the art’, *European Radiology* **9**(4), 675–684.
- Wells, P. N. T. [2006], ‘Ultrasound imaging’, *Physics in Medicine and Biology* **51**(13), R83.
- Wendler, T., Herrmann, K., Schnelzer, A. and Buck, A. [2010], ‘First demonstration of 3-d lymphatic mapping in breast cancer using freehand spect’, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **37**(8), 1452–1461.
- Wendler, T., Traub, J., Ziegler, S. and Navab, N. [2006], Navigated three dimensional beta probe for optimal cancer resection, in R. Larsen, M. Nielsen and J. Sporring, eds, ‘Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2006’, Vol. 4190 of *Lecture Notes in Computer Science*, Springer Berlin Heidelberg, pp. 561–569.
- Willems, P., van der Sprenkel, J. B., Tulleken, C., Viergever, M. and Taphoorn, M. [2006], ‘Neuro-navigation and surgery of intracerebral tumours’, *Journal of neurology* **253**(9), 1123–1136.
- Xu, Y., Chang, E., Liu, H., Jiang, H., Gambhir, S. S. and Cheng, Z. [2012], ‘Proof-of-concept study of monitoring cancer drug therapy with cerenkov luminescence imaging’, *Journal of Nuclear Medicine* **53**(2), 312–317.
- Yamamoto, S., Matsumoto, K., Sakamoto, S., Tarutani, K., Minato, K. and Senda, M. [2005], ‘An intra-operative positron probe with background rejection capability for fdg-guided surgery’, *Annals of Nuclear Medicine* **19**(1), 23–28.
- Yamamoto, S., Matsumoto, K. and Senda, M. [2004], ‘Optimum threshold setting for a positron-sensitive probe with background rejection capability’, *Annals of Nuclear Medicine* **18**(3), 251–256.
- Yamamoto, S., Seki, C., Kashikura, K., Fujita, H., Matsuda, T., Ban, R. and Kanno, I. [1997], ‘Development of a high resolution beta camera for a direct measurement of positron distribution on brain surface’, *Nuclear Science, IEEE Transactions on* **44**(4), 1538–1542.
- Yamamoto, S., Watabe, H., Kanai, Y., Imaizumi, M., Watabe, T., Shimosegawa, E. and Hatazawa, J. [2011], ‘Development of a high-resolution si-pm-based gamma camera system’, *Physics in Medicine and Biology* **56**(23), 7555.

- Yang, Y., Biswal, N. C., Wang, T., Kumavor, P. D., Karimeddini, M., Vento, J., Sanders, M., Brewer, M. and Zhu, Q. [2011], 'Potential role of a hybrid intraoperative probe based on oct and positron detection for ovarian cancer detection and characterization', *Biomedical optics express* **2**(7), 1918.
- Yoon, H. S., Ko, G. B., Kwon, S. I. and Lee, J. S. [2012], 'Initial results of simultaneous pet/mri experiments with an mri-compatible silicon photomultiplier pet scanner', *Journal of Nuclear Medicine* **53**(4), 608–614.
- Zanzonico, P. and Heller, S. [2000], The intraoperative gamma probe : basic principles and choices available, in 'Seminars in Nuclear medicine', Vol. 30, Elsevier, pp. 33–48.
- Zavagno, G., De Salvo, G. L., Scalco, G., Nitti, D. et al. [2008], 'A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer : results of the sentinella/givom trial', *Annals of surgery* **247**(2), 207–213.
- Zecotek [n.d].  
**URL:** [http://www.zecotek.com/EN/photo\\_detectors](http://www.zecotek.com/EN/photo_detectors)
- Zhang, G., Hu, X., Hu, C., Yin, D., Liang, K., Yang, R. and Han, D. [2010], 'Demonstration of a silicon photomultiplier with bulk integrated quenching resistors on epitaxial silicon', *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **621**(1–3), 116 – 120.
- Zhou, Y., Baidoo, K. E. and Brechbiel, M. W. [2012], 'Mapping biological behaviors by application of longer-lived positron emitting radionuclides', *Advanced Drug Delivery Reviews* (0).